DANIELOPOLU, F. N. I

413

ACAD. D. DANIELOPOLU



PROBLEME DE FARMACODINAMIE NESPECIFICĂ

Vol. I

BAZELE „FARMACODINAMIEI NESPECIFICE" ŞI „TERAPEUTICII NESPECIFICE"



EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMÎNE
1954

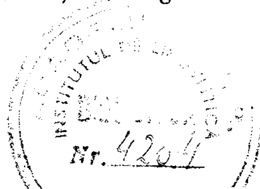
CUVÎNT ÎNAINTE

Primele noastre cercetări în domeniul farmacodinamiei ne-au condus la o ipoteză de lucru pe care am expus-o în 1931 într-o conferință făcută la Facultatea de medicină din Paris. Cercetările de control pe care le-am întreprins ulterior ne-au confirmat această ipoteză și ne-au permis ca, în 1943, să stabilim principiile unei noi orientări a farmacologiei, pe bază fiziologică, pe care am denumit-o « farmacodinamia nespecifică ». Singură farmacodinamia nespecifică are o bază fiziologică, pentru că ea se sprijină pe influența medicamentelor și a agenților fizici asupra acțiunii factorilor naturali. Mai multe publicații au fost făcute de noi și de colaboratorii noștri în revistele străine și în periodicele Academiei Republicii Populare Romîne. Dar cea mai mare parte dintre cercetări nu au fost publicate, iar unele au apărut numai într-o formă succintă. Ele vor face obiectul mai multor fascicule din « Probleme de farmacodinamie nespecifică ».

Noua orientare pe care am dat-o noi farmacodinamiei, sub numele de « farmacodinamie nespecifică », face parte din concepția în fiziologie, patologie, farmacodinamie și terapeutică din țara noastră, bazată pe cercetările noastre începute din 1906, concepție pe care am expus-o pentru prima dată în 1928.

În anul 1928, am stabilit cele trei legi fundamentale care reglează funcțiunile organismului și am alcătuit schema anatomo-fiziologică a funcțiunilor organismului întreg. Stabilirea acestor trei legi este bazată pe descrierea unei forme noi de antagonism, pe care am denumit-o antagonism interstimulant. *Antagonismul interstimulant nu este un antagonism adevărat, în care o forță tinde să anihileze forța opusă ci un antagonism însoțit de un fenomen de activare reciprocă (stimulare reciprocă) care face ca cele două forțe antagoniste, departe de a tinde să se anihileze, apelează una la alta, micșorînd astfel fiecare, propriul său efect.*

Am stabilit în reglarea funcțiunilor organismului două mecanisme: un mecanism cortico-endocrino-efector, *care asigură interrelația sistemului nervos, sistemului endocrin și sistemului efector al organului terminal și un* mecanism echilibrant prin antagonism interstimulant, *care asigură echilibrul funcțional al organismului.*



Cele două mecanisme trebuie studiate împreună, deoarece nu putem interpreta astfel nici un fenomen natural în fiziologie și patologie și nici acțiunea unui agent terapeutic.

Studiul mecanismului cortico-endocrino-efector are o mare importanță, deoarece în acțiunea oricărui factor trebuie să ținem seamă de efectele produse direct pe fiecare dintre cele trei sisteme (nervos, endocrin și efector) și de efectele produse pe organele terminale, prin acțiunea acestor factori asupra sistemului nervos sau endocrin.

Dar studiul acestui mecanism nu este suficient, căci el nu ne explică modul în care este menținut echilibrul funcțiunilor organismului, care depinde de mecanismul echilibrant prin antagonismul interstimulant descris de noi.

Ceea ce ne interesează în medicină este să stabilim care sînt limitele între care variază fenomenele normale și cum putem interpreta devierea de la echilibrul normal a funcțiunilor organismului. *Dacă nu vom putea face această interpretare, nu vom fi capabili să interpretăm mecanismul fenomenelor patologice,* care sînt adesea rezultatul unui dezechilibru între forțele antagoniste interstimulante, față de starea normală.

În concepția noastră cele două mecanisme intervin în fiziologie, în patologie, în farmacodinamie și în terapeutică.

În fiziologie, cele două mecanisme intervin pentru a menține în limite normale echilibrul funcțiunilor organismului întreg.

În patologie, prin aceleași două mecanisme, se explică sindromul patologic, Aceste două mecanisme sînt acelea care intervin ca « mijloc de apărare nespecifică » împotriva dezechilibrului produs de factori patogeni. Ele tind să compenseze acest dezechilibru, fără să ajungă însă, atîta timp cît durează starea patologică, la restabilirea unui echilibru normal.

În « farmacodinamia nespecifică », *medicamentele și agenții fizici produc, ca și factorii patogeni, un dezechilibru în cele două mecanisme și noi le întrebuințăm în terapeutică pentru ca ele să provoace un dezechilibru de sens contrar aceluia provocat de factorul care a produs boala, în scopul de a restabili echilibrul normal.*

Farmacodinamia nespecifică se bazează pe două principii importante:

1° Studiul acțiunii nespecifice a medicamentelor și a agenților fizici, adică influența lor asupra acțiunii factorilor naturali (mediatori chimici, ioni, fermenți, hormoni, vitamine etc).

Prin această acțiune, medicamentele și agenții fizici modifică echilibrul funcțiunilor organismului, care se menține prin fenomenul de antagonism interstimulant.

2° Acțiunea medicamentelor și a agenților fizici asupra sistemului nervos, a sistemului endocrin și a sistemului efector al organelor terminale și interdependența celor trei acțiuni.

Introduse în organism, medicamentele acţionează asupra sistemului nervos, a sistemului endocrin şi a sistemului efector al organelor terminale şi, pe de altă parte, modifică echilibrul menţinut normal prin antagonismul interstimulant. Studiul celor două mecanisme este prin urmare indispensabil pentru a înţelege mecanismul de acţiune a medicamentelor şi a agenţilor fizici şi efectelor lor terapeutice.

Este sigur că « farmacodinamia nespecifică » *nu va putea fi înţeleasă decît de cei care cunosc bine mecanismul de acţiune a factorilor naturali (ioni, mediatori chimici etc.) pe organele terminale, pe glandele endocrine şi pe sistemul nervos. Va fi, aşadar, inutil să efectuăm cercetări în* farmacodinamia nespecifică, *înainte de a ne pune în curent cu aceste cercetări care au stabilit fenomenele de antagonism interstimulant între factorii eficienţi la nivelul organelor terminale şi între centri.*

În cursul nostru de sinteză, în care facem legătura între fiziologie, patologie, farmacodinamie şi terapeutică, noi expunem studenţilor mai întîi mecanismele de acţiune a factorilor naturali şi numai după aceea principiile «farmacodinamiei nespecifice », *pe care studenţii au putut astfel să şi-o însuşească pe deplin.*

O chestiune foarte importantă este problema modificării reactivităţii *în stările patologice, care face ca şi acţiunea medicamentelor şi a agenţilor fizici să fie modificată. Încă din anul 1925, am arătat că reactivitatea organismului este, chiar în stare normală, diferită de la o speţă de animal la alta, ca şi la om, în ţesuturile lezate.*

În stările patologice, reacţia organismului la factorii naturali este schimbată, ceea ce explică reacţia anormală la medicamente, care modifică funcţiunile organismului, influenţînd acţiunea factorilor naturali.

Este, aşadar, indispensabil pentru a interpreta acţiunea medicamentelor în stările patologice şi a le întrebuinţa cu succes în terapeutică, să cunoaştem modificările în acţiunea factorilor naturali în stările patologice. *Şi pentru a le interpreta, sîntem obligaţi să comparăm fenomenul patologic cu fenomenul normal.*

Fiziologia curentă nu ia în consideraţie nici unul dintre aceste principii. Şi totuşi, este logic ca, din moment ce echilibrul funcţiunilor organismului este menţinut prin factorii naturali şi sindroamele patologice sînt rezultatul unui dezechilibru, prima întrebare pe care trebuie să ne-o punem cînd vrem să utilizăm un medicament în terapeutică, să fie: ce influenţă are medicamentul asupra factorilor naturali care echilibrează funcţiunile organismului.

Cercetările noastre de « farmacodinamie nespecifică » *ne-au permis să stabilim probe farmacodinamice pe care le întrebuinţăm curent în studiile noastre de fiziologie şi de fizio-patologie. Întrebuinţăm în experienţe substanţe activante şi frenatoare, reprezentînd o metodă infinit mai fiziologică decît metodele obişnuite de investigare. Aceasta pentru că farmacodinamia nespecifică se bazează pe influenţa medicamentelor şi a agenţilor fizici asupra acţiunii factorilor naturali.*

Cercetările noastre de « farmacodinamie nespecifică » *ne-au condus, pe de altă parte, la stabilirea mai multor metode terapeutice care au dat rezultate excelente. În farmacodinamia curentă, găsim la fiecare pas rezultate greşit interpretate Ele sînt de cele mai multe ori contradictorii de la un autor la celălalt. S-a spus cu drept cuvînt că farmacodinamia este « ocupaţia minoră » a fiziologului, aceasta pentru că farmacodinamia curentă nu se bazează pe mecanismul fiziologic al funcţiunilor organismului, care este menţinut prin factorii naturali de care farmacodinamia curentă nu ţine seama. Farmacodinamia nespecifică se bazează pe mecanismul fiziologic al funcţiunilor şi este strîns legată de fiziologie. Noi nu putem efectua cercetări de fiziologie fără probe farmacodinamice stabilite pe baza principiilor* « farmacodinamiei nespecifice », *care, ea însăşi, este bazată pe fiziologie, deoarece studiază influenţa medicamentelor şi a agenţilor fizici asupra factorilor fiziologici.*

Cercetările noastre de farmacodinamie nespecifică ne-au permis să clarificăm uneori fenomene fiziologice normale şi patologice şi, pe de altă parte, mecanismul de acţiune a medicamentelor. Astăzi, sînt mai mulţi colaboratori ai noştri şi alţi cercetători care studiază fiziologia pe baza principiilor farmacodinamiei nespecifice, sau care studiază farmacodinamia nespecifică pe baza fiziologiei.

Toate aceste cercetări vor fi expuse în mai multe fascicule. Numărul mare de agenţi terapeutici întrebuinţaţi necesită o muncă foarte îndelungată. Nu am putut studia pînă acum decît un număr relativ mic de medicamente.

Dar rezultatele obţinute pînă acum ne-au arătat suficient că principiile farmacodinamiei nespecifice sînt adevărate, *şi că această nouă disciplină deschide larg drumuri noi în studiul fiziologiei, patologiei, farmacodinamiei şi terapeuticii.*

În prima fasciculă, expunem principiile de bază *ale farmacodinamiei nespecifice şi în acelaşi timp, rezumăm acţiunea cîtorva dintre medicamentele cercetate pînă acum. În fasciculele următoare, vom expune cercetările detaliate, însoţite de documente, asupra fiecărui medicament sau agent fizic în parte.*

Am găsit necesar să reproducem în această primă fasciculă cîteva grafice din publicaţiile trecute, asupra mecanismului antagonismului interstimulant *în acţiunea ionilor şi a mediatorilor chimici, care pot servi cititorului drept bază pentru a judeca mecanismul efectelor nespecifice ale medicametelor.*

În toate cercetările noastre facem o legătură cît mai strânsă între fiziologie, farmacodinamie, patologie şi terapeutică. Studiem mecanismul fenomenelor fiziologice cu probe de farmacodinamie nespecifică, care ea însăşi se bazează pe fiziologie. Studiem fenomenele patologice pe baza aceloraşi probe şi comparăm acţiunea medicamentului şi a agenţilor fizici pe organismul normal şi pe organismul patologic, constatînd diferenţe foarte importante, care ne permit stabilirea de noi metode terapeutice.

Mai mult decît atît, am ajuns în ultimul timp, studiind acțiunea specifică *sau toxică, alături de* acțiunea nespecifică, *să provocăm cu medicamente, fenomene patologice, de natură toxică, care se aseamănă cu fenomenele patologice constatate la om. Aceste rezultate ne deschid o cale nouă de cercetare în patologia experimentală care ne permite să interpretăm mecanismul fenomenelor în diferite boli.*

Am ajuns în fine să delimităm destul de precis limita între dozele terapeutice de medicamente și dozele toxice, ceea ce constituie un progres în întrebuințarea lor în terapeutică.

A B R E V I E R I

Sy	= simpatină
Ach	= acetilcolină
Adr	= adrenalină
H	= histamină
S	= simpatic
P	= parasimpatic
amf P	= amfomimetic cu predominanță parasimpatică
amf S	= amfomimetic cu predominanță simpatică
C A	= complex adrenalinic
C Ach	= complex acetilcolinic
S-mim	= simpatomimetic
P-mim	= parasimpatomimetic
RCS	= răspuns celular simpatomimetic
RCP	= răspuns celular parasimpatomimetic
RCCS	= ripostă celulară compensatoare simpatomimetică
RCCP	= ripostă celulară compensatoare parasimpatomimetică
Doză IM	= doză izomimetică
RFA	= raportul între forțele antagoniste
RIR	= raportul interreacțional
RFA : RIR	= raportul dintre rapoarte
R+	= reactivitate pozitivă
R−	= reactivitate negativă
acțiune P-fren Ach	= acțiune parasimpatofrenatoare față de acetilcolină
acțiune S-fren Sy	= acțiune simpatofrenatoare față de simpatină
acțiune P-fren K	= acțiune parasimpatofrenatoare față de potasiu
acțiune S-fren Ca	= acțiune simpatofrenatoare față de calciu
acțiune H-fren	= acțiune histaminofrenatoare
ZST	= zona senzitivă tisulară
ZSE-A	= zona senzitivă endocardo-aortică
ZSS-C	= zona senzitivă sino-carotidiană
CST	= calea senzitivă tisulară
CSE-A	= calea senzitivă endocardo-aortică
CSS-C	= calea senzitivă sino-carotidiană
Y	= yohimbină
MD	= medicamente digitalice
OT	= organ terminal

I. ISTORIC

Primele noastre cercetări de farmacodinamie au fost efectuate pe om în 1911 cu atropina, ezerina şi pilocarpina, substanţe pe care noi le întrebuinţam în studiul ritmului inimii şi al presiunii sanguine în stare normală şi patologică. Ele au continuat tot pe om, cu metoda viscerografică, în studiile de farmacodinamie normală şi patologică efectuate cu această metodă pe esofag, stomac, ileon, colon, vezică urinară, musculatura voluntară.

Din anul 1920 şi pînă astăzi, facem cercetări în acest domeniu, în acelaşi timp în farmacodinamia experimentală şi în farmacodinamia umană.

Dela primele noastre cercetări, am constatat o serie de fapte care nu corespundeau cîtuşi de puţin cu datele pe care le găseam în farmacodinamia curentă. Aceste date sînt de altfel contradictorii dela un autor la altul.

În cursul cercetărilor noastre, atât pe om, cât şi pe animale, am studiat cu probe farmacodinamice în special rolul sistemului nervos asupra funcţiunilor organelor care sînt excitate de simpatic şi inhibate de parasimpatic (S+P—), cât şi pe organe care sînt excitate de parasimpatic şi inhibate de simpatic (P+S—). Am cercetat astfel, acţiunea farmacodinamică a numeroase substanţe medicamentoase pe inimă, vasele circulaţiei generale, esofag, stomac, intestin, veziculă seminală, musculatura voluntară etc.

Substanţele a căror acţiune am cercetat-o în primii 10 ani ai studiilor noastre de farmacodinamie, erau fie substanţe medicamentoase, ca atropina, ezerina, pilocarpina, fie substanţe care se găsesc în organism ca adrenalina şi calciul. Ne-am extins apoi studiile asupra ionului K, a acetilcolinei (Ach), a hormonilor. În afară de aceste cercetări, am studiat reflexele oculo-viscerale şi mai tîrziu, reflexele sino-carotido-viscerale şi influenţa substanţelor farmacodinamice asupra acestor reflexe. În general, rezultatele noastre nu concordau cu ceea ce se găsea în farmacodinamia curentă.

Vom rezuma mai jos cîteva din rezultatele noastre care ne-au determinat în anul 1931, cu ocazia unei conferinţe ţinute la Facultatea de medicină din Paris şi care a fost publicată în «Arhives médico-chirurgicales de l'appareil respiratoire», să emitem ipoteza că *multe medicamente acţionează influenţînd*

factorii naturali, care întreţin echilibrul funcţiunilor organismului. Am extins apoi ipoteza noastră de lucru asupra acţiunii agenţilor fizici.

1. Am constatat că unele medicamente produc efecte asemănătoare cu cele ale factorilor naturali. Astfel, în cercetările noastre cu acetilcolină (Ach), am obţinut efecte asemănătoare cu cele pe care le căpătasem cu mai mulţi ani înainte cu ezerină. Digitala, în doză terapeutică, produce un efect cronodromotrop negativ, ca şi Ach şi un efect batmotonoinotrop pozitiv, ca şi adrenalina (Adr). Sărurile de calciu produc un efect batmotonoinotrop pozitiv, asemănător cu acela produs de o doză terapeutică de digitală. Otto Loewi susţinuse mai înainte că digitala acţionează sensibilizînd miocardul faţă de ionul Ca^{++}. Toate aceste constatări ne-au determinat să facem o apropiere între acţiunea medicamentelor şi acţiunea factorilor naturali.

2. Am constatat că medicamente cu structură chimică cu totul diferită produc acelaşi efect. Astfel, o doză terapeutică de digitală are o acţiune cronodromotropă negativă iar efectele ezerinei în anumită doză s'nt asemănătoare. Mai tîrziu, am putut constata că similitudinea efectelor a două medicamente deosebite se explică prin faptul că ele acţionează prin aceiaşi factori naturali.

3. Cercetînd reflexele oculo-viscerale şi sino-carotido-viscerale, am obţinut efecte asemănătoare cu acelea ale unor medicamente, ca de exemplu ezerina şi digitala. Această constatare ne-a întărit ipoteza după care medicamentele influenţează acţiunea factorilor naturali. Ştim, în adevăr, că simpaticul şi parasimpaticul acţionează prin mediatori chimici.

4. În cercetările noastre am constatat, contrar datelor farmacodinamiei curente, că acelaşi medicament poate produce efecte într'un sens sau în sensul antagonist. Am arătat, de exemplu, că ezerina poate produce o rărire sau o accelerare a bătăilor inimii, o scădere sau o creştere a presiunii sanguine, o exagerare sau o inhibiţie a motilităţii tubului digestiv. Am propus pentru această acţiune dublă, termenul de «amfotropism», pe care mai tîrziu l-am rezervat numai pentru conducerea dublă şi antagonistă descrisă în diferitele reflexe. Am constatat aceleaşi fenomene cu adrenalina.

5. Am constatat pentru unele medicamente că dozele mici au acţiune inversă faţă de acţiunea dozelor mari, fenomen pe care l-am legat de acţiunea dublă şi antagonistă descrisă mai sus. Dar, pe de altă parte, am descris acţiunea inversă a dozelor mici şi a dozelor mari ale factorilor naturali Ach, adrenalina şi simpatina, ionul K şi ionul Ca, ceea ce ne-a permis să facem legătura între acţiunea medicamentelor şi acţiunea factorilor naturali. Am constatat apoi că o excitaţie slabă a simpaticului lombar produce o vasodilataţie, iar o excitaţie mai intensă, o vasoconstricţie.

6. Mai multe dintre rezultatele cercetărilor noastre ne-au arătat că punctul de vedere al farmacodinamiei curente în descrierea fenomenelor de sinergism şi de antagonism între diferite medicamente este cu totul greşit. Obţinusem în adevăr, rezultate care ne arătau că două medicamente care sînt considerate clasic ca antagoniste, pot fi, în alte condiţii sinergice şi că două medicamente considerate ca sinergice pot, în alte condiţii, să fie antagoniste. Or, acelaşi fenomen îl constatasem şi pentru factorii naturali, care întreţin echilibrul organismului.

7. Cercetările noastre de fiziologie şi farmacodinamie umană au fost făcute comparativ pe organismul normal şi pe organismul patologic. Am constatat în acţiunea reflexelor, ca şi în acţiunea factorilor naturali, că efectele produse sînt deosebite în stare patologică faţă de starea normală. Am înregistrat acelaşi fenomen şi cu unele medicamente, ceea ce ne-a determinat să facem o apropiere între acţiunea medicamentelor şi acţiunea factorilor naturali.

8. În anul 1928, am emis teoria noastră asupra echilibrului funcţiunilor organismului întreg prin *factori antagonişti care se stimulează reciproc* şi dintre care unul predomină asupra celuilalt. Această teorie s'a bazat între altele pe cercetările de farmacodinamie mai sus menţionate. În toate cercetările noastre am studiat fenomenele fiziologice cu diferite probe farmacodinamice şi acţiunea substanţelor farmacodinamice bazîndu-ne pe cercetări de fiziologie. Am constatat că unele medicamente produc un desechilibru între forţele antagoniste, fenomen pe care l-am constatat şi cu factorii naturali care se găsesc în organism, ca Ach, Adr, ionul Ca şi ionul K.

Pe aceste fapte şi interpretări a fost bazată ipoteza noastră din anul 1931, după care efectele unor medicamente s'ar explica prin influenţa lor asupra factorilor naturali. Deoarece medicamente cu constituţie chimică deosebită produc efecte similare, am emis ipoteza unei « *Acţiuni nespecifice* » a medicamentelor alături de acţiunea lor proprie, care în principiu trebuie să fie diferită dela un medicament la altul.

Am controlat îndelung această ipoteză, care a fost pe deplin confirmată, iar în 1943, am emis concepţia noastră asupra «*farmacodinamiei nespecifice*», arătând că numai această nouă orientare a farmacodinamiei are o bază fiziologică. Am emis părerea că farmacodinamia curentă care pretinde că medicamentele nu au decît o singură acţiune şi că efectele deosebite produse de doza terapeutică şi de doza toxică reprezintă unul şi acelaşi fenomen în grade deosebite, nu se bazează pe influenţa lor asupra factorilor naturali şi ne poate induce în eroare. În adevăr, din moment ce echilibrul funcţional al organismului este menţinut prin forţe antagoniste, care se stimulează reciproc, din moment ce medicamentele modifică acest echilibru, prima idee care trebuie să

ne conducă în cercetările noastre este aceea de a studia influența medicamentelor asupra acțiunii factorilor naturali.

Toate aceste constatări și interpretări ne-au condus la concepția « farmacodinamiei nespecifice» și a «terapeuticii nespecifice».

Se știa înainte de cercetările noastre că atropina împiedică acțiunea Ach, că ezerina favorizează acțiunea acestei substanțe, că digitala favorizează acțiunea ionului Ca (O. L o e w i). Dar toate aceste rezultate au rămas izolate și nu puteau clarifica mecanismul dezechilibrului pe care îl produce medicamentul. De altfel, încă și astăzi tratatele cele mai noi afirmă că atropina paralizează și ezerina excită terminațiile perasimpatice, că adrenalina excită terminațiile simpatice, că 883 F, 933 F, paralizează terminațiile simpatice, că aceste substanțe au o acțiune histaminolitică, afirmații care în cercetările de farmacodinamie nespecifcă s-au găsit cu totul greșite.

Farmacodinamia nespecifică studiază influența medicamentelor și a agenților fizici asupra acțiunii atît a factorilor excitatori, cît și a factorilor inhibitori, fără de care nu se poate cerceta dezechilibrul pe care ele îl produc *(mecanismul antagonismului interstimulant)*.

Pe de altă parte, farmacodinamia nespecifică studiază influența medicamentelor și a agenților fizici asupra celor trei sisteme, nervos, endocrin și efector al organelor terminale, cele trei acțiuni fiind interdependente *(mecanismul cortico-endocrino-efector)*. După cum vom vedea mai departe, numai studiind împreună cele două mecanisme, în legătură unul cu celălalt, putem să interpretăm efectele medicamentelor și ale agenților fizici.

Pentrucă nu s-a studiat în acest fel s-a ajuns la erori importante. Se consideră ezerina ca favorizînd numai acțiunea Ach. Cercetările de farmacodinamie nespecifică arată că ea favorizează și acțiunea simpatinei (Sy) și a adrenalinei. Atropina nu împiedică decît într-o anumită doză acțiunea Ach, în doză mică o favorizează, datorită predominenței în această doză a acțiunii anticolinesterazice. Medicamentele digitalice nu favorizează numai acțiunea ionului Ca, dar și pe aceea a ionului K, a Sy și a Ach, iar efectele depind de predominență

S-au preparat substanțe numite « antihistaminice ». Farmacodinamia nespecifică arată că ele sînt în același timp antiacetilcolinice și antipotasice.

S-au preparat substanțe numite «simpaticolitice », care împiedică acțiunea adrenalinei. Farmacodinamia nespecifică arată că și acțiunea ionului Ca este împiedicată de aceste substanțe.

Tot datorită farmacodinamiei nespecifice s'a arătat că multe substanțe folosite în mod curent ca piramidonul, chinina, cafeina, teofilina, medicamentele din grupul cocainei și foarte multe altele au proprietatea de a influența acțiunea factorilor naturali și că este inutil să căutăm să preparăm substanțe noi cu aceeași acțiune.

Farmacodinamia curentă nu studiază modificările în echilibrul funcţional al organelor şi nici interrelaţiile cortico-endocrino-efectoare. În farmacodinamia nespecifică, se cercetează acţiunea medicamentelor şi a agenţilor fizici asupra factorilor naturali care influenţează echilibrul funcţional al organelor şi asupra factorilor şi căilor naturale care leagă sistemul nervos, sistemul endocrin şi sistemul efector al organelor terminale.

Farmacodinamia nespecifică introduce o noţiune nouă: aceea a acţiunii duble, nespecifice şi specifice a medicamentelor. Rezultatele cercetărilor întreprinse urmînd acest drum, permit, după cum vom vedea în capitolele următoare, numeroase deducţii terapeutice.

II. CELE DOUĂ PRINCIPII DE BAZĂ ALE FARMACODINAMIEI NESPECIFICE

FARMACODINAMIA NESPECIFICĂ NORMALĂ ŞI FARMACODINAMIA NESPECIFICĂ PATOLOGICĂ, TERAPIA NESPECIFICĂ (ERGOTERAPIA, FRENOTERAPIA ŞI TERAPIA MIXTĂ)

Cele două principii de bază ale farmacodinamiei nespecifice sînt următoarele:

1) Multe medicamente şi agenţi fizici au două acţiuni: o *acţiune nespecifică*, ce se exercită prin influenţarea acţiunii factorilor naturali (mediatori chimici, ioni, hormoni, vitamine, fermenţi etc.) şi care poate fi aceeaşi pentru medicamente sau agenţi fizici deosebiţi şi o *acţiune proprie* sau *specifică*.

Cercetările noastre din ultimul timp ne înclină să denumim această acţiune, « *toxică* » de oarece se produc în celulă fenomene patologice foarte evidente.

2) Medicamentele (dacă ajung în toate ţesuturile) şi agenţii fizici acţionează asupra întregului organism. Acţiunea lor se produce asupra sistemului nervos, a sistemului endocrin şi a sistemului efector al organelor terminale, cele trei acţiuni fiind interdependente. Acţiunea lor se exercită prin influenţarea acţiunii factorilor naturali asupra celor trei sisteme.

Noi studiem pe baza principiilor farmacodinamiei nespecifice, influenţa medicamentelor asupra acţiunii mediatorilor chimici, ionilor, hormonilor vitaminelor, fermenţilor, pe organul terminal, pe glandele endocrine şi pe neuroni.

Vom examina mai în detaliu aceste două principii în capitolele următoare.

Această nouă orientare dată de noi farmacodinamiei sub numele de « *farmacodinamia nespecifică* » are o bază net fiziologică. Ea se deosebeşte în mod fundamental de concepţia clasică a farmacodinamiei, care nu admite decît una şi aceeaşi acţiune a unui medicament, considerînd deosebirea de efecte între doza terapeutică şi doza toxică, ca unul şi acelaşi efect, de grade diferite.

Deosebim «*farmacodinamia nespecifică normală*», care este studiul acţiunii nespecifice a medicamentelor şi a agenţilor fizici pe organismul normal şi «*farmacodinamia nespecifică patologică*», care este studiul acţiunii nespecifice a medicamentelor şi agenţilor fizici pe organismul patologic.

Pe principiile farmacodinamiei nespecifice, am putut stabili bazele «*terapiei nespecifice*» care este aplicarea în tratamentul bolilor a noţiunilor de farmacodinamie nespecifică. Ea cuprinde : *terapia activantă* sau *ergoterapia*, *terapia frenatoare* sau *frenoterapia*, şi *terapia mixtă*.

Pe baza farmacodinamiei nespecifice, am putut stabili prima clasificare a medicamentelor, clasificare bazată pe influenţa lor asupra factorilor naturali.

Vom adăuga cîteva explicaţii.

a) Termenul de specific pe care îl întrebuinţăm aici nu are nimic comun cu acţiunea specifică antimicrobiană a medicamentelor (acţiunea chininei asupra paludismului etc). şi îl întrebuinţăm numai pentru a desemna acţiunea proprie a fiecărui medicament, în principiu deosebită dela un medicament la altul.

b) Pentru multe medicamente, efectele terapeutice se bazează pe acţiunea nespecifică. Dar am găsit medicamente fără acţiune nespecifică şi ale căror efecte terapeutice trebuie cercetate în acţiunea specifică, care pînă la o anumită doză de medicament este reversibilă.

Primul principiu de bază al farmacodinamiei nespecifice este influenţa medicamentului asupra factorilor naturali (mediatori chimici, ioni, hormoni, fermenţi, vitamine etc.). Or, cercetările noastre au arătat rolul factorilor naturali în menţinerea echilibrului funcţiunilor organismului şi am explicat rolul lor pe baza celor *trei legi fundamentale care echilibrează funcţiunile organismului*, stabilite de noi în anul 1928 *(legea amfomecanismului, legea predominanţelor şi legea mecanismului circular)*. Întrucît prin acţiunea lor nespecifică, medicamentele influenţează factorii naturali, farmacodinamia nespecifică trebuie să fie studiată pe baza acestor legi.

Al doilea principiu de bază al farmacodinamiei nespecifice priveşte acţiunea asupra sistemului nervos, a sistemului endocrin şi a sistemului efector al organelor terminale şi interdependenţa celor trei acţiuni. Este ceea ce am denumit *mecanismul cortico-endocrino-efector*.

I. P. Pavlov a arătat necesitatea studiului organismului ca un întreg şi interdependenţa ţesuturilor care constituie organismul.

În anul 1928, am studiat *schema anatomo-fiziologică generală a funcţiunilor organismului*, care arată căile de legătură între scoarţă, organele endocrine şi organele efectoare sau organele terminale.

Cercetările în fiziologie, patologie, farmacodinamie şi terapeutică trebuie făcute pe baza celor trei legi fundamentale care reglează funcţiunile organismului şi pe baza schemei anatomo-fiziologice generale.

În orice cercetare în aceste domenii, trebuie să stabilim prin urmare, *mecanismul antagonismului interstimulant* şi *mecanismul cortico-endocrino-efector*. Mecanismul antagonismului interstimulant se studiază aplicînd cele trei legi fundamentale ale echilibrului organismului, iar mecanismul cortico-endocrino-efector care concordă cu concepţia nervistă se poate studia după schema anatomo-fiziologică generală a funcţiunilor organismului întreg.

În toate cercetările noastre, ambele mecanisme trebuie examinate împreună. În influenţa centrilor nervoşi superiori asupra tuturor funcţiunilor organismului, studiile noastre asupra mecanismului cortico-endocrino-efector trebuie să ţină seamă de mecanismul antagonismului interstimulant, care în ultimă analiză se înregistrează la nivelul ţesutului efector al organului terminal. Căci, în adevăr, ţesutul efector al organelor terminale este acela pe care noi înscriem efectele tuturor fenomenelor din organism, oriunde şi-ar avea originea, dela scoarţa cerebrală şi pînă la periferie. Organul terminal este reactivul nostru în orice cercetare clinică sau experimentală şi de sigur, orice cercetare făcută fără un indicator precis, nu are nicio valoare.

Este necesar înainte de a merge mai departe, să rezumăm în cele două paragrafe următoare, cele trei legi fundamentale ale echilibrului funcţiunilor organismului şi schema anatomo-fiziologică generală a funcţiunilor organismului.

III. CELE TREI LEGI FUNDAMENTALE PE BAZA CĂRORA SÎNT ECHILIBRATE FUNCŢIUNILE ORGANISMULUI

TEORIA ECHILIBRULUI FUNCŢIUNILOR ORGANISMULUI

Cercetările noastre de fiziologie, patologie şi farmacodinamie, începute în anul 1906, ne-au condus în anul 1928 la stabilirea celor *trei legi fundamentale care echilibrează funcţiunile organismului*, care sînt: *legea amfomecanismului*, *legea predominanţelor* şi *legea mecanismului circular*. Aceste legi se aplică la funcţiunile organismului în fiziologie, patologie, farmacodinamie şi terapeutică medicală şi chirurgicală. Pe baza lor, am emis *teoria echilibrului funcţional al organismului*.

1. LEGEA AMFOMECANISMULUI

Echilibrul tuturor funcţiunilor organismului este menţinut prin forţe antagoniste care se stimulează reciproc (antagonism interstimulant) sau printr-un mecanism similar, care face ca orice creştere sau mişcare a unei forţe, să deslănţuie o modificare de acelaşi sens a forţei antagoniste, prima forţă punînd aşa dar, ea însăşi o stavilă efectelor sale, prin intervenţia forţei antagoniste. Ceea ce am descris noi sub numele de *antagonism interstimulant*, este cu totul deosebit de ceea ce se înţelege de obicei prin «antagonism». *Antagonismul adevărat* este lupta între două forţe *adverse* care tind să se anihileze una pe alta. *Antagonismul interstimulant* pe care noi l-am descris în echilibrul funcţiunilor organismului, este *reciprocitatea* între două forţe de sens contrar, care nu numai că nu se anihilează, dar se stimulează reciproc. Antagonismul adevărat este *dezechilibrant*, în timp ce antagonismul interstimulant, este *echilibrant* al forţelor de sens contrar.

Legea amfomecanismului cuprinde trei reguli principale: *regula amfomimetismului*, *regula amfotropismului* şi *regula amfofrenării.*

a) Regula amfomimetismului (fig. 1) se aplică la organul terminal în acţiunea mediatorilor chimici şi a ionilor. Echilibrul funcţional al organului terminal este menţinut prin acţiunea mediatorilor chimici şi a ionilor pe care i-am denumit *factori eficienţi*. Ei sînt reglaţi de simpatic şi parasimpatic şi formează trei cupluri antagoniste, fiecare cuplu fiind compus dintr-un factor eficient excitator şi dintr-un factor eficient inhibitor, factori care se stimulează reciproc. Este *fenomenul de stimulare reciprocă* descris de noi, care stă la baza a ceea ce am denumit *antagonism interstimulant*. Aceste cupluri sînt:

α) acetilcolina — simpatina (Ach-Sy)
β) ionul K — ionul Ca (K—Ca)
γ) echilibrul acido-bazic (E A—B)

În primul cuplu, acetilcolina (Ach), care are o acţiune parasimpatomimetică (P—mim), deslănţuie liberarea de simpatină (Sy), care are o acţiune simpatomimetică (S—mim), iar Sy deslănţue liberarea de Ach.

În al doilea cuplu, ionul K care are o acţiune P—mim, deslănţuie intervenţia ionului Ca, care are o acţiune S—mim, iar ionul Ca deslănţuie intervenţia ionului K.

Iată schema pe care am propus-o pentru mecanismul fenomenului de amfomimetism. El se petrece în ţesutul efector.

Ach provoacă un *răspuns celular parasimpatomimetic* (RCP), care deslănţuie liberarea de Sy, care provoacă o *ripostă celulară compensatoare simpatomimetică* (RCCS), de unde rezultă un efect amfomimetic.

Sy (ca şi Adr) provoacă un răspuns celular *simpatomimetic* (RCS) care deslănţuie liberarea de Ach, care provoacă o *ripostă celulară compensatoare parasimpatomimetică* (RCCP), de unde rezultă un efect amfomimetic.

Ionul K provoacă un *răspuns celular parasimpatomimetic* (RCCP), care deslănţuie intervenţia ionului Ca, care provoacă o *ripostă celulară compensatoare simpatomimetică* (RCCS), de unde rezultă un efect amfomimetic.

Ionul Ca provoacă un *răspuns celular simpatomimetic* (RCS), care deslănţuie intervenţia ionului K, care provoacă o *ripostă celulară compensatoare parasimpatomimetică* (RCCP), de unde rezultă un efect amfomimetic.

Dozele mici de Ach şi de K sînt amfomimetice cu predominenţă simpatică (amf S), iar dozele mari sînt amfomimetice cu predominenţă parasimpatică (amf P). Intre dozele amf P şi amf S găsim punctul isomimetic.

Dozele mici de Sy (ca şi dozele mici de Adr) şi de Ca sînt amfomimetice cu predominenţă parasimpatică (amf P), iar dozele mari sînt amfomimetice cu predominenţă simpatică (amf S). Între dozele amf S şi amf P găsim punctul isomimetic.

Cele patru scheme din figura arată acțiunea mediatorilor chimici și a ionilor.

Dozele mici de Adr sau de Sy sînt sinergice cu dozele mari de Ach, pentrucă acționează prin Ach, iar doza mare de Adr sau de Sy este sinergică cu doza mică de Ach, pentrucă acționează prin Sy.

Doza mică de Ca este sinergică cu doza mare de K, pentrucă acționează prin K, iar doza mare de Ca este sinergică cu doza mică de K, pentrucă acționează prin Ca.

În acțiunea Ach, Sy și Adr, a ionilor K și Ca, dozele mici sînt amfomimetice cu predominență opusă față de dozele mari.

Vom discuta mai în detaliu mecanismul fenomenelor de antagonism interstimulant (care nu este un antagonism adevărat) într-un capitol aparte, în care vom rezuma cercetările noastre anterioare și vom reproduce și unele grafice din publicațiile anterioare.

Punctul isomimetic se deplasează la dreapta sau la stînga, după starea raportului interreacțional.

Un mecanism similar pe care nu l-am studiat suficient, reglează echilibrul acido-bazic.

Am denumit raportul între factorul eficient excitator și factorul eficient inhibitor, *raportul factorilor antagoniști* (RFA).

b) Regula amfotropismului. Influxul nervos centrifug, făurit într-un centru sau venit la neuronii centrifugi pe cale senzitivă (reflex) excită în același timp centrii excitatori și centrii inhibitori. Este *teoria amfotropismului cu predominanță* (legea predominențelor) pe care am opus-o *teoriei inervației reciproce*, pe care o considerăm ca valabilă pentru sistemul somatic dar care, după noi, nu se poate aplica sistemului vegetativ.

c) Regula amfofrenării. Orice împiedicare (frenare) a unei forțe aduce după sine printr'un fenomen de reciprocitate, frenarea forței antagoniste.

2. LEGEA PREDOMINANȚELOR

Dacă cele două forțe antagoniste ar fi egale, ele s-ar neutraliza și efectul ar fi nul în funcțiunea organelor. Totdeauna o forță predomină asupra celeilalte, ceea ce asigură eficacitatea sistemului.

Legea predominențelor cuprinde *regula dozelor mici și a dozelor mari* și *regula raportului interreacțional.*

a) Regula dozelor mici și a dozelor mari. Atît în fenomenul de amfomimetism, cît și în fenomenul de amfotropism, o excitație slabă sau o doză mică dintr'un ion sau mediator chimic, provoacă asupra organului terminal un efect invers aceluia produs de o excitație mai puternică, sau de o doză mai

mare de mediator chimic sau ion. În realitate, totul revine la acţiunea inversă a dozelor mici şi a dozelor mari de mediatori chimici şi de ioni, pentrucă un influx slab liberează o cantitate mică de mediator chimic şi un influx mai intens, o cantitate mai mare. După această regulă, am stabilit faptele următoare (fig. 1):

Adr (Sy) are o acţiune S-mim, dar efectul ei este amfomimetic (amf), deoarece provoacă liberarea de Ach, al cărei efect P-mim se adaugă la efectul S-mim al Adr (Sy). În doză mică, acţiunea P-mim a Ach, a cărei liberare

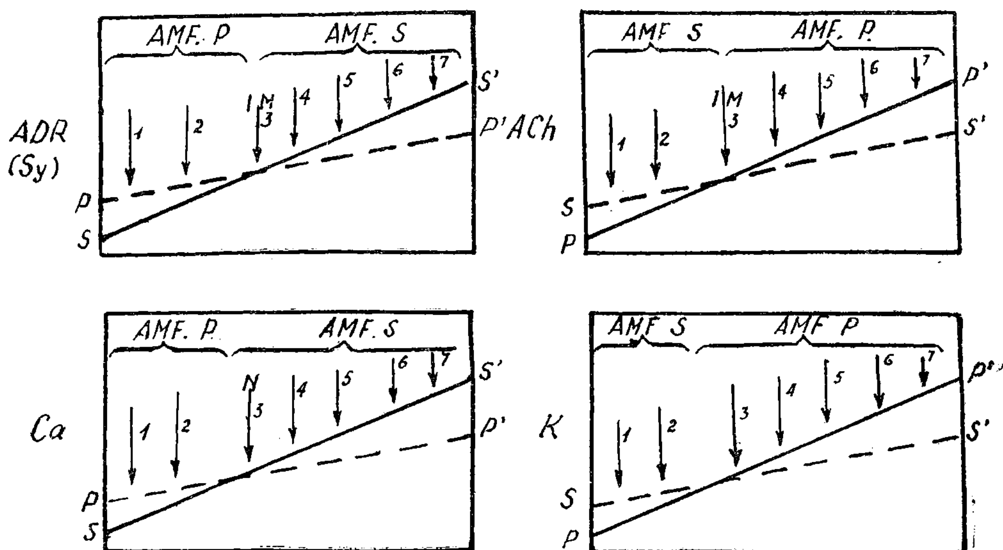


Fig. 1

este provocată de Adr (Sy), predomină asupra acţiunii S-mim a Adr: rezultă un *efect amfomimetic cu predominanţă P* (amf P). În doza mare, acţiunea S-mim a Adr (Sy) predomină asupra acţiunii P-mim a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr (Sy), de unde rezultă un *efect amfomimetic cu predominanţă S* (amf S). Intre dozele mici şi dozele mari, se găseşte o doză a cărei acţiune S-mim a Adr (Sy) este egală cu acţiunea P-mim a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr: este *doza isomimetică* (IM), care nu produce niciun efect evident.

Aşa dar, Adr este S-mim, dar efectul său este amfomimetic. În doză mică, efectul este amf P şi în doză mare, amf S *(regula dozelor mici şi a dozelor mari)*.

Ionul Ca are aceeaşi acţiune în doză mică şi în doză mare ca şi Adr (Sy). Se aplică ionului Ca aceeaşi regulă ca şi Adr (Sy).

Ach are o acțiune P-mim, dar efectul ei este amfomimetic, deoarece provoacă liberarea de Sy al cărui efect S-mim se adaugă la efectul P-mim al Ach. În doză mică, acțiunea S-mim a Sy, a cărei liberare este provocată de Ach, predomină asupra acțiunii P-mim a Ach: rezultă un *efect amfomimetic cu predominanță S* (amf S); în doză mare, acțiunea P-mim a Ach predomină asupra acțiunii S-mim a Sy a cărei liberare este provocată de Ach: rezultă un *efect amfomimetic cu predominanță P* (amf P). Între dozele mici și dozele mari, se găsește o doză a cărei acțiune P-mim a Ach este egală cu acțiunea S-mim a Sy: este *doza isomimetică*, care nu produce niciun efect.

Așa dar, Ach este P-mim, dar efectul său este amfotrop. În doză mică, efectul este amf P și în doză mare, amf S *(regula dozelor mici și a dozelor mari)*.

Ionul K are aceeași acțiune în doză mică și în doză mare ca și Ach. Se aplică ionului K aceeași regulă ca și Ach.

Vedem, așadar, că efectul fiecărui ion și mediator chimic depinde de *predominența* într-un sens sau într'altul a acțiunii sale directe sau a acțiunii factorului antagonist a cărui intervenție o provoacă.

Regula dozelor mici și a dozelor mari se aplică la celulele care sînt supuse unui factor excitator și unui factor inhibitor, adică la organele terminale. Cît despre neuron și celula endocrină, cercetările noastre nu ne permit să ne pronunțăm asupra mecanismului acțiunii medicamentelor în diferite doze.

b) Regula raportului interreacțional. Pentru ca un factor eficient, acționînd asupra celulei efectoare a organului terminal sau asupra celulei endocrine sau asupra celulei nervoase, să producă un efect, trebuie ca aceste celule să posede o capacitate de reacție sau *reactivitate.* Pe organul terminal, avem de studiat *reactivitățile pozitive* (R+) și *reactivitățile negative* (R—).

Am descris la organul terminal o *reactivitate S-mim față de Sy*, o *reactivitate P-mim față de Ach*, o *reactivitate S-mim față de ionul Ca* și o *reactivitate P-mim față de ionul K.* Am arătat că aceste reactivități sînt distincte unele de altele, fiecare putînd fi modificată printr-un medicament și nu prin altul (acțiune frenatoare sau acțiune activantă). Vom studia chestiunea mai departe.

Pentru fiecare organ terminal, avem de descris *două reactivități pozitive pentru fenomenul de excitație* și *două reactivități negative pentru fenomenul de inhibiție.* Felul reactivităților pozitive și al reactivităților negative depinde de acțiunea mediatorilor chimici și a ionilor pe cele două mari grupe de organe din prima noastră clasificare: organe excitate de Ach și inhibate de Sy (organe Ach+Sy—) și organe excitate de Sy și inhibate de Ach (organe Sy+Ach—).

Pe organele Ach+Sy—, cum este de exemplu intestinul, reactivitățile pozitive sînt reactivitatea P-mim față de Ach (RP—mim—Ach) şi reactivitatea P-mim față de ionul K (RP—mim—K) şi reactivitățile negative sînt reactivitatea S-mim față de Sy (RS—mim—Sy) şi reactivitatea S-mim față de ionul Ca (RS—mim—Ca).

Pe organele Sy+Ach—, cum este de exemplu miocardul, reactivitățile pozitive sînt reactivitatea S-mim față de Sy (RS—mim—Sy) şi reactivitatea S-mim față de ionul Ca (RS—mim—Ca) şi reactivitățile negative sînt reactivitatea P-mim față de Ach (RP—mim—Ach) şi reactivitatea P-mim față de ionul K (RP-mim-K).

Nu am studiat suficient reactivitatea la variațiile echilibrului acido-bazic.

Pe organul terminal, efectul obținut printr-un factor eficient depinde de *raportul între reactivitățile pozitive şi reactivitățile negative.* Am spus că orice factor eficient S-mim sau P-mim produce un efect amfomimetic, deoarece se adaugă acțiunii proprii, acțiunea factorului opus a cărei liberare o provoacă. Am spus de asemenea că efectul depinde de reacția la acțiunea directă a mediatorului chimic sau a ionului şi de reacția la factorul eficient antagonist a cărui intervenție o provoacă. Predominența nu depinde prin urmare numai de doza mică sau de doza mare a factorului eficient, dar şi de capacitatea de reactivitate pozitivă şi de reactivitatea negativă, adică de raportul între reactivitatea pozitivă şi reactivitatea negativă, adică de ceea ce am descris sub numele de *raport interreacțional* (RIR)

$$\frac{R+}{R-} = RIR$$

Am stabilit acest raport după acțiunea Ach şi Sy. Dar avem ca factori eficienți şi ionii, şi noi trebuie să admitem un RIR față de fiecare din cuplurile eficiente antagoniste şi raporturi reciproce între ele. Nu am studiat încă RIR în cuplurile formate de ioni.

Raportul interreacțional (RIR) este raportul între R+şi R—. Cînd R+ creşte sau R— descreşte, RIR creşte. Cînd R+ descreşte sau R— creşte, RIR descreşte.

Trebuie să spunem dela început că aproape totdeauna datorită *fenomenului de stimulare reciprocă,* cele două reactivități R+ sau R— cresc sau descresc împreună şi că modificările în funcțiunile organelor, în special în stările patologice, sînt datorite faptului că creşterile sînt inegale.

Predominența depinde, aşa dar, de doză *(regula dozelor mici şi a dozelor mari)* şi de raportul interreacțional *(regula raportului interreacțional).* Deoarece efectul depinde de predominență, o doză mică poate să dea un efect excitator

sau inhibitor, după gradul raportului interreacțional, o doză mare poate să dea un efect într-un sens sau într-altul, după gradul raportului interreacțional.

Vom lua exemplu Adr (Sy), arătînd efectul dozelor mici și al dozelor mari, variind raportul interreacțional (fig. 2).

Să presupunem că în stare normală, dozele 1 și 2 de Adr sînt amf P, doza 3 este IM și dozele 4— și 5 sînt amf S și să examinăm acțiunea Adr asupra vaselor. Dozele 1 și 2 vor fi vasodilatatoare (amf P), deoarece predomină acțiunea P-mim a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr, doza 3 va fi indiferentă și dozele 4 —și 5 vor fi vasoconstrictoare (amf S), deoarece acțiunea S-mim a Adr predomină asupra acțiunii P-mim a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr.

Aceasta pentru un RIR normal.

Dacă, fie prin creșterea reactivității pozitive, fie prin scă-

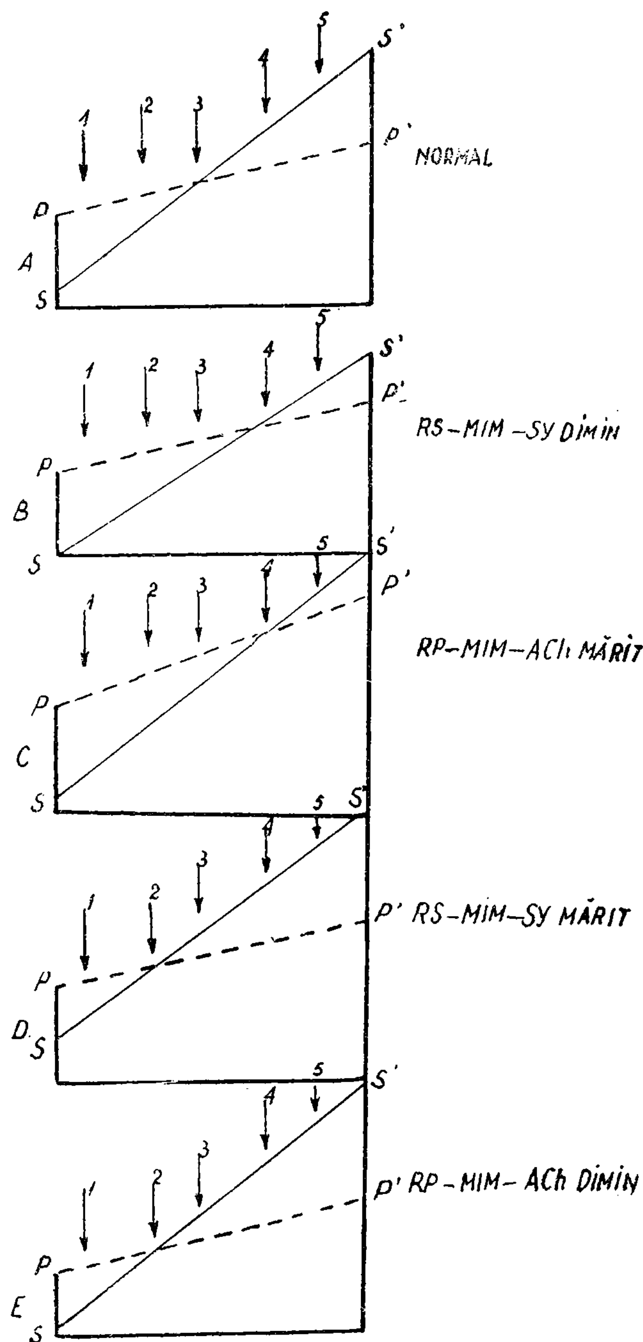


Fig. 2

derea reactivității negative, RIR se va ridica, punctul IM se va deplasa la stînga și doza 1 va fi vasodilatatoare (amf P), doza 2 va fi indiferentă (IM) și dozele 3, 4 și 5 vor fi vasoconstrictoare (amf S).

Dacă, fie prin ridicarea reactivității negative, fie prin scăderea reactivității pozitive, RIR va scade, dozele 1, 2 și 3 vor fi vasodilatatoare (amf P), doza 4 va fi indiferentă (IM) și doza 5 va fi vasoconstrictoare (amf S). Pentru modificări mai intense, punctul IM se va deplasa mai mult.

Așadar, în exemplul dat, ori de cîte ori RIR scade, punctul IM se deplasează spre dreapta pe schemă; ori de cîte ori RIR crește, punctul IM se deplasează spre stînga.

Cînd RIR scade, o doză amf S poate să devină IM sau chiar amf P; cînd RIR crește, o doză amf P poate să devină IM sau amf S.

Cele descrise pentru Adr se aplică la Ach, ionul Ca și ionul K, în fiecare caz după acțiunea lor.

Din această regulă am ajuns la deducții terapeutice foarte importante.

După cum am spus mai sus, regula dozelor mici și a dozelor mari și regula raportului interreacțional nu se pot aplica decît la organele terminale.

Echilibrul funcțional al organelor terminale depinde pe de o parte de RIR și pe de altă parte, de raportul dintre factorii eficienți antagoniști (RFA), așa dar în ultima analiză, de raportul dintre RFA și RIR, sau de ceea ce am denumit *raportul dintre rapoarte* (RFA: RIR).

Figura 2 arată efectele dozelor mici și mari de Adr după valoarea RIR.

După cum vom vedea mai în detaliu într-un capitol aparte, ceea ce am denumit « antagonism interstimulant » este cu totul altceva, decît « antagonismul adevărat ». În antagonismul interstimulant nu asistăm la o luptă între două forțe adverse, care tind să se anihileze una pe alta. Forța excitatoare, ca și forța inhibitoare produc efecte amfomimetice, una dintre ele predominînd asupra celeilalte. *Antagonismul interstimulant este un antagonism de predominanță, nu între forța excitatoare și forța inhibitoare, dar între o forță amfomimetică cu predominanță excitatoare și o forță amfomimetică cu predominanță inhibitoare.* Rezultă de aici că și în excitația și în inhibiția celulei efectoare, este totdeauna prezentă forța corespondentă care stimulează forța opusă. La baza tuturor acestor fenomene găsim fenomenul de *reciprocitate*, de ajutor reciproc pe care și-l dau cele două forțe antagoniste, iar nu fenomenul de *anihilare* a unei forțe prin cealaltă, cum este cazul în antagonismul adevărat.

În ce privește țesutul endocrin, nu am putut studia pînă acum decît țesutul cromafin. Cercetările noastre au arătat că stimulanții naturali ai țesutului cromafin sînt Ach și ionul K, foarte puțin ionul Ca. Nu am constatat factori antagoniști în țesutul cromafin, cum găsim la organul terminal.

În centri, găsim fenomene de excitație și fenomene de inhibiție, care sînt interdependente (S e c e n o v, I. P. P a v l o v). Se admite că ambele sînt fenomene active. Cercetările noastre asupra acțiunii nespecifice a medicamentelor pe centri sînt abia la începutul lor.

3. LEGEA MECANISMULUI CIRCULAR

Un factor deslănțuie producerea unui alt factor, care deslănțuie intervenția primului, ceea ce asigură o stare permanentă de funcționare a organelor.

Legea amfomecanismului asigură *echilibrul*, legea predominențelor asigură *eficacitatea*, iar legea mecanismului circular asigură *permanența* fenomenelor amfomecanice cu predominanță.

IV. SCHEMA ANATOMO-FIZIOLOGICĂ GENERALĂ DE REGLARE A FUNCŢIUNILOR ORGANISMULUI

1. DESCRIEREA SUMARĂ A SCHEMEI ANATOMO-FIZIOLOGICE

În anul 1928, am propus o schemă a mecanismului de reglare a funcţiunilor organismului. Am publicat din 1928 şi pînă în 1946 o serie de scheme ale organismului întreg (1932, 1938, 1942, 1944, 1946) din ce în ce mai bine precizate.

Deosebim în această schemă: *organele terminale* sau de *execuţie* şi *mecanismul reglator*. Ele sînt interdependente şi nu pot fi înţelese decît luînd în studiu mecanismul general al funcţiunilor organismului.

Schema noastră cuprinde următoarele părţi constituente ale organismului întreg, care toate sînt interdependente:

a) organul terminal sau *de execuţie* (compus din *celule efectoare) ;*

b) sistemul nervos vegetativ, compus din căile centrifuge nervoase şi neurohormonale;

c) căile centrifuge somatice;

d) sistemul centripet, comun funcţiunilor somatice şi vegetative;

e) pe deasupra tuturor centrilor, *scoarţa cerebrală*, care coordonează toate funcţiunile organismului (I. P. Pavlov).

Numim *sistem vegetativ*, numai căile centrifuge vegetative. În sistemul vegetativ, înglobăm prin urmare şi glandele endocrine, pe care noi le considerăm ca un post situat pe sistemul nervos. Deoarece, pe de altă parte, în concepţia noastră, glandele endocrine întreţin reactivitatea cerebrală, există un *mecanism circular între glandele endocrine şi neuroni.*

Considerăm că există o singură cale senzitivă comună pentru viaţa somatică şi viaţa de relaţie şi nu putem admite căi deosebite senzitive, somatice şi vegetative.

În această concepţie, toate organele sînt influenţate de sistemul vegetativ, iar sistemul nervos îl împărţim numai în interes didactic în sistem vegetativ, sistem somatic şi sistem senzitiv. Ele sînt în realitate dependente unele de altele.

AUD.
VIS.
OLF.
CORTEX.
Z SENS. VEST.
DIENCEPH.
HYPOF. ANT.
HYP. POST.
C COORD. FREN.
Z SENS. E-A
Z. SENS. S-C
C ADR. SECR.
C V. CONS.
C V. DIL.
C COORD. EXCIT.
NEURONI
NEUR. PRE-GANGL.
S S P P S
GL. ENDOCR. SUBORD.
N.M.P.
S S P P CHROM
NEUR. POST-GANGL.
ADR
CA
CA
CA
GANGL. SPIN.
O.T. VEG.
V
Z. SENS. TISS. PROF.
M. VOL.
V
Z. SENS. TISS. PROF.
Z. SENS. TISS. PERIF.

Fibre centripete
Căi humorale

Fig. 3

Deosebim: *organe terminale vegetative*, influențate numai de S.N.V. și *organe terminale somato-vegetative*, care sînt *mușchii voluntari* și care sînt echilibrate de S.N.V. și a căror contracție este produsă prin sistemul somatic.

Echilibrul celulei efectoare a organului terminal este menținut de raportul dintre factorii antagoniști (RFA). Fiecare dintre factorii eficienți răspunde unei anumite reactivități, iar efectul este rezultatul RFA și raportului interreacțional (RIR), adică *raportului dintre rapoarte* (RFA: RIR).

Cercetările noastre ne-au determinat să stabilim două clasificări ale organelor terminale. Clasificarea noastră nu cuprinde decît organele terminale musculare.

Clasificarea I

Această primă clasificare este făcută după *acțiunea proprie* a Ach și a Sy, iar nu după efectele lor amfomimetice:

a) organe excitate de Ach și inhibate de Sy (organe Ach+Sy—), ca: musculatura bronhică, digestivă, uterină, urinară, biliară, coronariană, musculatura voluntară;

b) organe excitate de Sy și inhibate de Ach (organe Sy+Ach—), ca: miocardul și vasele circulației generale;

c) organe excitate și de Ach și de Sy (organe Ach+Sy+), ca: membrana nictitantă a pisicii și musculatura netedă a splinei.

Clasificarea II

a) Organe excitate de P și inhibate de S (organe P+S—), ca: musculatura bronhică, digestivă (afară de fibra longitudinală a ileonului terminal de cobai), biliară, uterul de iepuroaică gravidă, coronare, musculatura voluntară etc.;

b) Organe excitate de S și inhibate de P (organe S+P—), ca: miocardul și vasele circulației generale;

c) Organele excitate de P și de S (organe P+S+), ca: fibra longitudinală a ileonului terminal de cobai (mai rar de iepure), vezicula seminală, uterul virgin de cobai și de iepure, musculatura venei porte;

d) Organe excitate de S (organe S+), ca: membrana nictitantă a pisicii și musculatura netedă a splinei.



Organul terminal este echilibrat de trei cupluri, fiecare cuplu fiind format din doi factori eficienți: un factor eficient excitator și un factor eficient inhibitor, care se stimulează reciproc (după legea amfomecanismului), dintre care unul predomină asupra celuilalt (după legea predominanțelor) și aceasta în

mod permanent (după legea mecanismului circular). Factorii eficienţi sînt: Ach-Sy, Ca-K, echilibrul acido-bazic.

Mediatorii chimici sînt liberaţi de către influxul nervos care reglează şi acţiunea ionilor.

Efectul factorilor eficienţi este rezultatul reacţiei organelor faţă de aceşti factori. Am descris pentru organele terminale, o *reactivitate* pentru fiecare factor eficient: Ca, K, Ach, Sy.

a) reactivitatea simpatomimetică faţă de Sy (RS-mim-Sy);

b) reactivitatea parasimpatomimetică faţă de Ach (RP-mim-Ach);

c) reactivitatea simpatomimetică faţă de ionul Ca (RS-mim-Ca);

d) reactivitatea parasimpatomimetică faţă de ionul K (RP-mim-K);

Am mai descris şi:

e) reactivitatea faţă de histamină (RH).

Reactivitatea faţă de H nu intervine în reglarea normală a echilibrului funcţional al organelor. În stare patologică, o hiperconcentraţie în H dereglează echilibrul organelor.

Fiecare organ terminal posedă *reactivităţi pozitive* (R+) ş *reactivităţi negative* (R—). Raportul între R+ şi R— este *raportul interreacţional* (RIR). Pentru organele Ach+Sy—, reactivităţile pozitive sînt RP-mim-Ach şi RP-mim-K şi reactivităţi negative RS-mim-Sy şi RS-mim-Ca. Pentru organele Sy + Ach— R+, sînt RS-mim — Sy şi RS-mim-Ca şi R — sînt RP—mim-Ach şi RP-mim-K.

Reactivităţile organelor terminale sînt reglate de hormoni şi de vitamine care, înafară de acţiunea lor specifică, au şi o acţiune nespecifică (vegetativă). Hormonii şi vitaminele reglează şi reactivitatea neuronilor.

Căile vegetative (care sînt toate numai centrifuge) sînt *căile centrifuge nervoase sau eficiente*, care reglează mediatorii chimici şi ionii şi *căile neuro-hormonale sau reactivante*, care reglează reactivităţile organului terminal, pozitive şi negative. Căile eficiente pleacă din diencefal şi trec prin bulb, simpatic (S) şi parasimpatic (P). Căile reactivante sînt două: *a)* diencefal — centrul adrenalinosecretor — neuronul S preganglionar — celula cromafină, care liberează Adr, care se transformă în complex adrenalinic, substanţă inactivă care întreţine RS-mim faţă de S şi serveşte de presubstanţă din care S extrage Sy; *b)* diencefal — hipofiză — glande endocrine subordonate — hormoni, care întreţin reactivitatea organelor terminale. Înglobăm aşa dar glandele endocrine în S.N.V. Printr-un mecanism circular, ele sînt reglate de sistemul nervos şi întreţin reactivitatea acestui sistem *(mecanismul circular neuroendocrin)*.

În reglarea reactivităţii tuturor organelor, joacă un rol important şi vitaminele.

Căile somatice ale organelor somato-vegetative (musculatura voluntară) sînt: căile cortico-nucleare şi cortico-subcortico-nucleare.

Adăugăm că între organele endocrine există un *mecanism de reciprocitate antagonistă*: un organ stimulează un alt organ, care îl frenează pe primul. În concepţia noastră, în fenomenul de reciprocitate antagonistă, frenarea se petrece nu numai pe cale hormonală, dar şi pe cale nervoasă.

Căile centripete pleacă dela: *zona senzitivă tisulară* (ZST), *zona senzitivă endocardo-aortică* (ZSE-A), *zona senzitivă sino-carotidiană* (ZSS-C) şi *zona senzitivă vestibulară* (ZSV). Se adaugă *zonele senzitive vizuală*, *auditivă*, *gustativă*, *olfactivă*, care de asemenea influenţează reflex tonusul organismului întreg.

Am descris sub numele de ZST, uriaşa suprafaţă senzitivă (cuprinzînd şi miocardul) formată din terminaţiile fibrelor senzitive ale ţesuturilor. În organul terminal (OT), în timpul funcţionării sale, se produc metaboliţi, între care substanţe cu acţiune histaminică, care, dilatînd vasele, exercită o excitaţie mecanică asupra terminaţiilor senzitive (*factor mecanic*) şi care excită şi direct aceste terminaţii (*factor chimic*), provocînd un influx care urmează calea senzitivă tisulară.

Din punct de vedere fiziologic, admitem o singură cale senzitivă tisulară în formă de lambda (λ), una din ramuri plecînd din piele, adică din ceea ce am denumit *ZST periferică*, iar a doua ramură, din ţesuturile profunde, adică din ceea ce am denumit *ZST profundă* (ţesuturile subcutanate, ţesuturile aparatului locomotor, viscere etc.). Primul este *protoneuronul periferic*, de care se agaţă în ganglionul spinal şi în omologii săi cranieni protoneuronul profund. Partea verticală a acestei căi în formă de lambda este formată de *trunchiul comun*, care colectează influxurile şi periferice şi profunde şi care este compus dintr-un şir de neuroni. Admitem o a doua cale senzitivă tisulară profundă, care nu se articulează cu protoneuronul periferic şi care trece direct în cordonul simpatic şi vag. ZST are o *funcţiune reflexogenă* care se exercită prin articulaţia cu neuronii centrifugi vegetativi (S şi P, bulb, diencefal) şi cu neuronii somatici corticali, subcorticali şi medulari şi o *funcţiune perceptivă*, care se exercită prin articulaţia acestei căi cu neuronii senzitivi terminali din complexul talamo-cortical. Normal, prin funcţiunea reflexogenă, ZST întreţine printr-un mecanism circular amfotrop, tonusul organului terminal, iar prin funcţiunea perceptivă, întreţine simţul existenţei sau cenestezia. ZSE-A şi ZSS-C sînt antagoniste ale ZST în mecanismul circular amfotrop.

ZSE-A este reprezentată prin suprafaţa senzitivă endocardo-aortică, iar ZSS-C, prin terminaţiile senzitive în sinusul carotidian şi în *glomus caroticum*. Stimulii naturali sînt presiunea sanguină (*factor mecanic*) şi metaboliţii din sînge (*factor chimic*).

Am arătat că aceste zone nu influenţează reflex numai circulaţia, cum se admitea, ci şi toate funcţiunile somatice şi vegetative.

ZST de o parte şi ZSE-A şi ZSS-C de alta, se articulează pretutindeni atît cu centrii excitatori, cît şi cu centrii inhibitori. Toate sînt aşadar, după denumirea pe care am dat-o, *amfotrope*, dar ZST are o predominanţă într-un sens, iar celelalte două zone, în sensul opus. Calea senzitivă tisulară pe de o parte şi căile senzitive endocardo-aortică şi sino-carotidiană pe de alta, sînt aşa dar, în stare de « antagonism interstimulant », diferit de « antagonismul adevărat ». Ele se stimulează reciproc (după legea amfomecanismului), dar una predomină în mod permanent asupra celeilalte (după legea predominanţelor şi a mecanismului circular). Ceea ce am descris noi sub numele de « antagonism interstimulant » este reprezentat prin două forţe de sens opus, care se stimulează reciproc, în timp ce în « antagonismul adevărat » este vorba de două forţe antagoniste care tind să se anihileze una pe alta. « Antagonismul interstimulant » este un « *antagonism echilibrant* », iar « antagonismul adevărat » este un *antagonism dezechilibrant*.

Zona senzitivă vestibulară are un rol important în reglarea tonusului centrilor subcorticali şi posedă şi o funcţiune reflexă vegetativă.

Tonusul organismului întreg este influenţat reflex, înafară de cele patru căi senzitive, de căile senzitive vizuală, auditivă, olfactivă, gustativă.

Căile senzitive mai susmenţionate au o funcţiune reflexogenă şi o funcţiune perceptivă.

Amintim că articulaţia în ganglionii spinali şi în omologii săi cranieni a protoneuronului senzitiv profund şi a protoneuronului senzitiv periferic explică interdependenţa de acţiune a factorilor externi şi a factorilor interni, mult susţinută şi bine demonstrată de I. P. Pavlov şi de elevii săi. Existenţa unui trunchi comun al căilor ST şi existenţa căilor S-C şi E-A antagoniste căilor ST, descrise în cercetările făcute de noi, explică nu numai posibilitatea interacţiunii factorilor externi şi a factorilor interni, dar şi mecanismul echilibrului ce se menţine în aceste condiţiuni.

Ach are un rol vital de primă importanţă. Cu excepţia inimii şi a vaselor generale, ea stimulează toate organele terminale somatice şi vegetative, centrii şi glandele endocrine. Ach are un rol de apărare, ea fiind prima substanţă pe care o lansează ţesuturile organismului la invadarea lui de către un antigen şi, prin acţiunea sa globulinogenă, ea serveşte la producerea anticorpilor.

Ţesuturile şi umorile conţin o substanţă inactivă *complexul acetilcolinic* (C Ach), care serveşte pentru a întreţine RP-mim faţă de Ach a organelor terminale, centrilor şi glandelor endocrine şi serveşte de presubstanţă din care toţi neuronii, afară de neuronul S postganglionar, liberează Ach.

Deasupra acestui întreg sistem, se găseşte scoarţa cerebrală, care figurează pe toate schemele noastre publicate din 1928. În starea sa de tonus minimal, scoarţa cerebrală are o *acţiune permanentă frenatoare generală sau ponderatoare*, dar care tranzitoriu poate deveni excitatoare sau exagerat frenatoare.

Ea trimite căi spre centrii somatici subcorticali, spre neuronii motori periferici şi spre diencefal. Din diencefal, calea trece prin bulb, S şi P sau direct prin S şi P.

Între scoarţă şi diencefal, se găsesc căi corticofuge şi căi corticopete, formînd un mecanism circular.

Scoarţa este excitată de ZST şi frenată de ZSE-A şi ZSS-C.

Organismul întreg este menţinut printr-un *mecanism circular amfotrop general* (cortico-endocrino-efector), compus din căile senzitive şi din căile centrifuge nervoase şi neuro-hormonale şi care se închide la nivelul organului terminal, şi care este compus din: un *mecanism preganglionar*, un *mecanism circular bulbar*, un *mecanism circular diencefalic*, un *mecanism circular somatic subcortical* şi un *mecanism circular cortical*, aşa dar din mai multe mecanisme suprapuse.

Echilibrarea funcţiunilor organismului şi coordonarea lor se face în organul terminal şi se menţine în anumite limite prin mecanismele superioare (fig. 4). Descriem un *mecanism echilibrant terminal* (prin cele trei cupluri antagoniste la nivelul celulei efectoare), care este mecanismul de echilibrare esenţial, un *mecanism coordonator intermediar* (prin centrii vegetativi şi organele endocrine) şi un mecanism *coordonator cortical*. Mecanismul coordonator cortical are, după cum a arătat I. P. P a v l o v , rolul de a coordona toate funcţiunile organismului. I. P. P a v l o v a arătat interdependenţa scoarţei cerebrale şi a sistemului vegetativ. Scoarţa este legată cu ţesuturile organismului prin căi centrifuge şi prin căi centripete. Căile centripete sînt exterogenetice şi endogenetice.

Mecanismul intermediar şi mecanismul cortical sînt *mecanisme coordonatoare*, dar fiecare dintre ele este echilibrat prin forţe antagoniste. Este necesar să dăm cîteva lămuriri asupra acestor trei mecanisme de reglare, în cadrul teoriei noastre a echilibrului funcţiunilor organismului.

Mecanismul echilibrant terminal are sediul la nivelul celulei efectoare a organului terminal (OT) şi este menţinut prin *fenomenul de antagonism interstimulant* descris de noi şi bazat pe stimularea reciprocă dintre factorul eficient excitator şi factorul eficient inhibitor, bine demonstrat de numeroase cercetări pe care le-am publicat anterior.

Mecanismul coordonator intermediar este menţinut prin centrii vegetativi antagonişti cu stimulare reciprocă. Astfel, ridicarea presiunii sanguine se produce printr-un reflex amfotrop care excită predominant centrul vasoconstric-

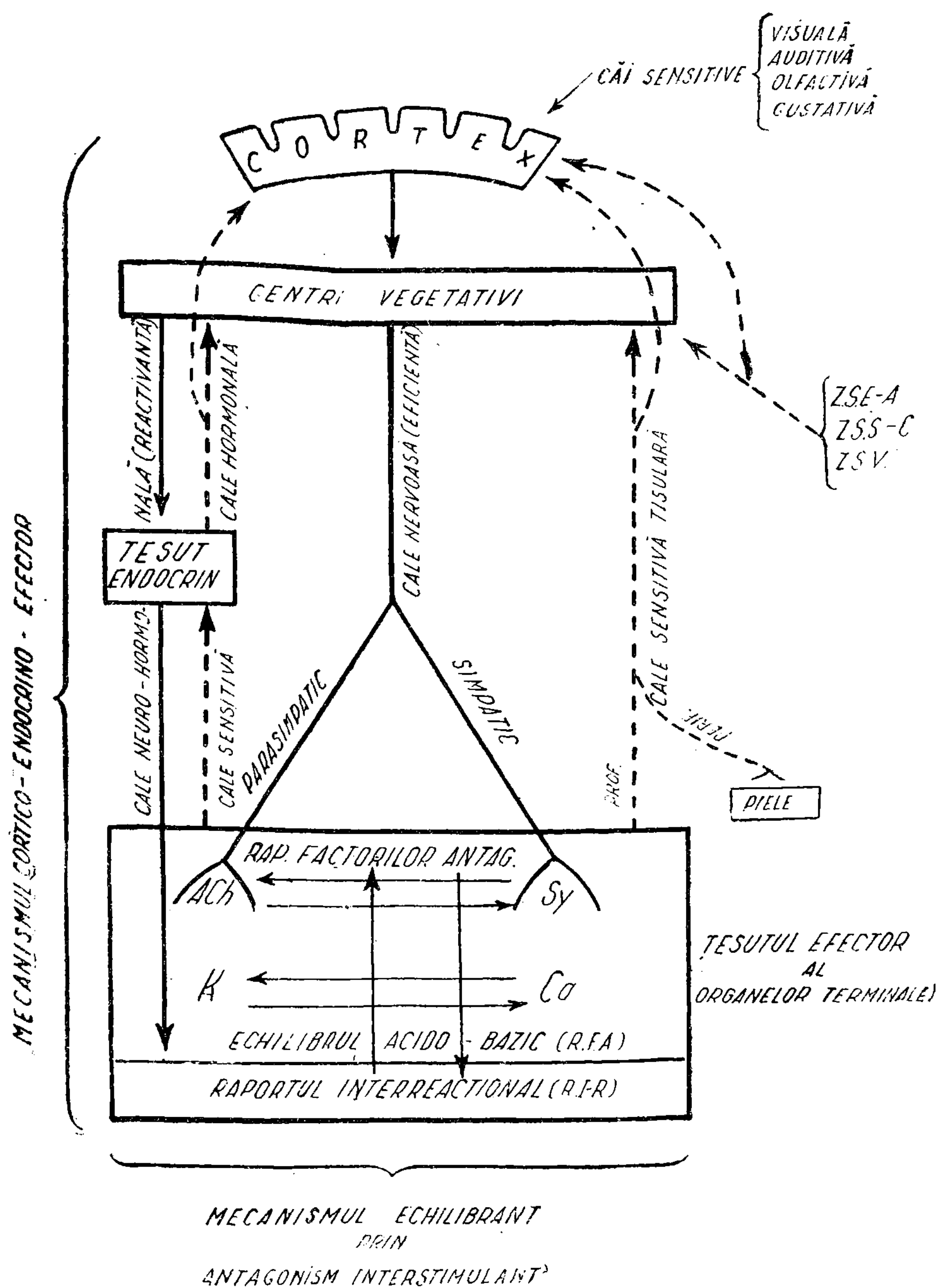

CĂI SENSITIVE
VISUALĂ
AUDITIVĂ
OLFACTIVĂ
GUSTATIVĂ
CORTEX
CENTRI VEGETATIVI
CALE NEURO-HORMONALĂ (REACTIVANTĂ)
CALE HORMONALĂ
CALE NERVOASĂ (EFICIENTĂ)
CALE SENSITIVĂ TISULARĂ
Z.S.E-A
Z.S.S-C
Z.S.V.
TESUT ENDOCRIN
CALE SENSITIVĂ
PARASIMPATIC
SIMPATIC
CALE
PROF.
PIELE
RAP. FACTORILOR ANTAG.
ACh
Sy
K
Ca
ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC (R.F.A)
RAPORTUL INTERREACTIONAL (R.I-R)
TESUTUL EFECTOR AL ORGANELOR TERMINALE)
MECANISMUL CORTICO-ENDOCRINO-EFECTOR
MECANISMUL ECHILIBRANT
PRIN
ANTAGONISM INTERSTIMULANT

Fig. 4

tor bulbar (CV-CB), care excită ZSE-A şi ZSS-C, care scad presiunea sanguină printr-un reflex amfotrop cu predominenţă asupra centrului vasodilatator bulbar (CV-DB). Se produce aşadar o stimulare reciprocă între fenomenul de vasoconstricţie şi cel de vasodilataţie, dar nu printr-o acţiune reciprocă directă între CV-CB şi CV-DB, ci în mod indirect. Exemple: reflexul depresor provocat de hipertensiunea adrenalinică sau provocat de efort etc.

Mecanismul coordonator intermediar este un mecanism coordonator parţial. Centrul vasoconstrictor bulbar coordonează funcţiunile neuronilor fibrelor preganglionare simpatice, iar centrul vasodilatator bulbar coordonează funcţiunile neuronilor fibrelor preganglionare parasimpatice.

Acest mecanism este el însuşi echilibrat prin forţe antagoniste care se stimulează reciproc. Aşadar, *mecanismul echilibrant terminal* echilibrează fiecare ţesut în parte sau fiecare regiune în parte, iar *mecanismul coordonator intermediar* coordonează mai multe regiuni tisulare împreună «întărind» în acelaşi timp echilibrarea terminală. Mecanismul intermediar cuprinde centrii vegetativi diencefalici şi bulbo-medulari şi organele endocrine.

Mecanismul coordonator cortical este un mecanism de coordonare a tuturor funcţiunilor organismului. Secenov a arătat că în creier se produc nu numai fenomene de excitaţie, dar şi fenomene de inhibiţie, fapte foarte bine demonstrate ulterior, cu metoda reflexelor condiţionate, de I. P. Pavlov şi de elevii săi.

Secenov, Pavlov şi colaboratorii săi au arătat că există o interdependenţă a fenomenelor de excitaţie şi a fenomenelor de inhibiţie din scoarţă. Cercetările lor au dovedit pe de altă parte rolul coordonator al scoarţei cerebrale asupra funcţiunilor întregului organism. Aşadar, *mecanismul coordonator cortical* este un mecanism coordonator general al tuturor funcţiunilor organismului, fiind însă el însuşi echilibrat în scoarţă prin stimularea reciprocă a fenomenelor de excitaţie şi a fenomenelor de inhibiţie.

Rolul frenator al scoarţei cerebrale a fost arătat pentru prima dată de Secenov.

Cercetările noastre, publicate în 1944, ne-au determinat să admitem că *mecanismul coordonator cortical* are, în starea sa de tonus minimal sau bazal, şi un rol frenator general şi ponderator. El *coordonează* toţi centrii somatici şi vegetativi pe care îi are sub dependenţă, dar în acelaşi timp, *frenează* atît centrii excitatori, cît şi pe cei inhibitori *(rol ponderator)*, dar mai ales pe cei *excitatori (rol frenator general)*. În mod tranzitoriu, scoarţa poate deveni excitatoare sau îşi poate accentua rolul său frenator.

Am emis ipoteza că prin acest *rol ponderator*, mecanismul coordonator cortical «restrînge» limitele între care fenomenele de excitaţie şi de inhibiţie

se pot produce în organele terminale şi face ca aceste fenomene să se urmeze unul pe altul destul de repede, pentru ca în starea normală, să se menţină un echilibru permanent, cu variaţii în limite foarte restrînse. Vom da un singur exemplu.

Cercetările noastre publicate între anii 1922 şi 1926 întreprinse pe vasomotori în leziunile destructive unilaterale ale axului cerebro-spinal (scoarţă, capsula internă, bulb, măduvă) şi ale cordonului simpatic (ganglionul stelat care este traversat de căile simpatice ale vaselor membrelor superioare) ne-au condus la concluziile următoare:

a) În stare normală, datorită rolului ponderator al scoarţei, fenomenele de vasoconstricţie şi de vasodilataţie periferice, ce se produc sub influenţa mediului extern (variaţii termice etc.), se urmează unele pe altele, fenomenul de vasoconstricţie fiind urmat repede de fenomenul de vasodilataţie şi acesta, de fenomenul de vasoconstricţie. În acest fel, se menţine un echilibru între cele două fenomene, care asigură o nutriţie normală şi o temperatură cvasiconstantă a pielei.

b) Pe orice punct al căilor vasomotoare (dela scoarţă pînă la periferie) s-ar găsi o leziune întrerupătoare, rolul ponderator al scoarţei dispare, *vasele capătă un automatism exagerat* şi, sub influenţa factorilor externi, ele trec dela o vasoconstricţie extremă, la o vasodilataţie extremă, fenomenele fiind foarte durabile. Noi am găsit la hemiplegici, de partea paralizată, o temperatură mai scăzută în unele zile şi mai ridicată în altele.

Acest rol ponderator aparţine scoarţei cerebrale. Orice leziune întrerupătoare situată mai jos, provoacă aceleaşi fenomene prin aceea că separă vasele de centrii corticali care exercită acest rol ponderator.

2. MECANISMUL CORTICO-ENDOCRINO-EFECTOR ŞI MECANISMUL ECHILIBRANT PRIN FORŢE ANTAGONISTE CARE SE STIMULEAZĂ RECIPROC (MECANISMUL ANTAGONIST INTERSTIMULANT)

Schema anatomo-fiziologică generală a mecanismului de reglare a funcţiunilor organismului, expusă mai sus, arată interrelaţiile cortico-endocrino-efectoare centrifuge şi centripete, după concepţia lui I. P. Pavlov (mecanismul cortico-endocrino-efector). În studiul fiziologiei, patologiei, farmacodinamiei şi terapeuticii, trebuie să analizăm atît acest mecanism, cît şi *mecanismul antagonist interstimulant*, care asigură echilibrul funcţiunilor organismului descris de noi.

Am crezut nimerit să propunem o schemă şi mai simplă, mai uşor de

memorat (fig. 4). Ea arată cele două mecanisme. În această schemă, nu am figurat căile centrifuge somatice.

Ea cuprinde:

— căile trimise de scoarţă, prin care acest organ coordonează toate funcţiunile vegetative. Căile vegetative sînt căi centrifuge şi sînt compuse dintr-o cale nervoasă sau eficientă, care reglează, la nivelul celulei efectoare, raportul factorilor antagonişti şi o cale neuro-hormonală sau reactivantă, care reglează raportul interreacţional (la aceasta se adaugă vitaminele);

— calea senzitivă tisulară, calea senzitivă endocardo-aortică, calea sensitivă sino-carotidiană, calea senzitivă vestibulară, căile senzitive auditivă, vizuală, olfactivă, gustativă;

— calea senzitivă dela organele terminale la organele endocrine;

— calea reactivantă dela organele endocrine la centri.

În ţesutul efector al organelor terminale, am figurat:

— raportul factorilor antagonişti (RFA);

— raportul interreacţional (RIR);

— raportul dintre RFA şi RIR (RFA: RIR), reprezentat în schemă prin două săgeţi de sens opus.

Schema reprezintă aşa dar:

— *mecanismul cortico-endocrino-efector* (vertical);

— *mecanismul echilibrant prin antagonism interstimulant* (orizontal).

Mecanismul cortico-endocrino-efector asigură interdependenţa ţesutului nervos, a ţesutului endocrin şi a ţesutului efector al organelor terminale, iar mecanismul echilibrant asigură echilibrul funcţiunilor prin forţe antagoniste care se stimulează reciproc şi dintre care una predomină asupra celeilalte (cele trei legi fundamentale, care reglează echilibrul funcţiunilor organismului).

Cele două mecanisme sînt interdependente.

În stare normală, funcţiunile organelor efectoare deslănţue mecanismul circular amfotrop, ale cărui căi centrifuge sînt nervoase şi neuro-hormonale, reglînd RFA: RIR. Căile senzitive reglează şi glandele endocrine, care reglează reactivitatea centrilor.

Orice factor ar acţiona pe orice punct al mecanismului circular amfotrop (celula efectoare, căile centripete, centrii, căile centrifuge nervoase şi neurohormonale) modifică întreg mecanismul circular amfotrop. În anumite condiţii, se produce un sindrom patologic care modifică întreg mecanismul circular amfotrop.

Factorii patogeni acţionează fie pe un anumit punct al mecanismului circular, fie (pe cale sanguină) simultan pe toate părţile sale constituente.

În ambele cazuri, întreg mecanismul circular este modificat şi, cu el, toate funcţiunile organismului.

3. FENOMENELE NORMALE ŞI FENOMENELE PATOLOGICE CARE SE PRODUC ÎN CELULA EFECTOARE A ORGANULUI TERMINAL, ÎN CELULA NERVOASĂ ŞI ÎN CELULA ENDOCRINĂ

1° *Insuficienţa mijloacelor noastre de studiu*

Cercetările noastre pe organul terminal au fost făcute numai pe celula efectoare musculară, influenţată exclusiv de sistemul vegetativ, sau influenţată în acelaşi timp de sistemul vegetativ şi de sistemul somatic (fibra musculară voluntară).

Nu vom studia mecanismul *contracţiei* fibrei voluntare. În anul 1922, am arătat că tonusul musculaturii voluntare este întreţinut de cuplurile antagoniste (Ach — Sy, K — Ca), ca şi pentru fibra musculară pur vegetativă. Prin urmare, din acest punct de vedere, fibra musculară pur vegetativă şi fibra musculară somatică pot fi studiate împreună, ambele urmînd probabil aceleaşi reguli.

Ca fenomene nervoase în fibra musculară, avem de considerat *fenomenul de excitaţie,* care dă *contracţia* (scurtarea) şi *fenomenul de inhibiţie,* care dă *relaxarea* (alungirea) fibrei contractile.

Pe graficul fenomenelor mecanice, nu putem constata decît scurtarea sau relaxarea organului, deci a fibrilelor contractile. Observăm însă că fenomenele patologice se caracterizează tot prin aceleaşi modificări şi totuşi, noi le considerăm ca fiind cu totul diferite de fenomenele normale. Pentru a face diferenţa între aceste fenomene, nu avem decît un singur criteriu: condiţiile în care se produc.

2° *Fenomenele normale*

a. *Celula efectoare musculară.* Celula efectoare a organului terminal este reglată de trei cupluri de *factori eficienţi,* care sînt antagonişti şi interstimulanţi: *acetilcolină-simpatină* (Ach-Sy), ion K—ion Ca şi *echilibru acidobazic.* Fiecare cuplu este format dintr-un factor excitator şi un factor inhibitor care se stimulează reciproc. Raportul dintre factorii eficienţi antagonişti se numeşte *raportul factorilor antagonişti* (RFA).

Celula posedă o *capacitate de reacţie* sau *reactivitate* pentru fiecare factor eficient:

Reactivitate parasimpatomimetică faţă de Ach (RP-mim-Ach);
Reactivitate simpatomimetică faţă de Sy (RS-mim-Sy);
Reactivitate parasimpatomimetică faţă de ionul K (RP-mim-K)
Reactivitate simpatomimetică faţă de ionul Ca (RS-mim-Ca).

Nu am studiat încă, reactivitatea faţă de variaţiile echilibrului acido-bazic

La Ach răspunde RP-mim-Ach;
La Sy răspunde RS-mim-Sy;
La ionul K răspunde RP-mim-K;
La ionul Ca răspunde RS-mim-Ca.

Neluînd în considerare decît primele două grupe, celula efectoare a organelor terminale posedă două reactivități pozitive (R+) pentru excitație și două reactivități negative (R—) pentru inhibiție.

Sub numele de raport interreacțional (RIR), am descris raportul între R+ și R—.

În prima noastră clasificare a organelor musculare, am deosebit organele excitate de Ach și inhibate de Sy (organe Ach+Sy—) ca musculatura bronhică, digestivă, urinară, uterină, coronariană, biliară și organele excitate de Sy și inhibate de Ach (organe Sy+Ach—), ca miocardul și vasele circulației generale (înafară de coronare).

Celula efectoare a organelor terminale Ach+Sy— posedă două reactivități pozitive (RP-mim-Ach și RP-mim-K) și două reactivități negative (RS-mim-Sy și RS-mim-Ca). Organele Sy+Ach— au două reactivități negative (RP-mim-Ach și RP-mim-K) și două reactivități pozitive (RS-mim-Sy și RS-mim-Ca).

Tonusul celulei efectoare este rezultatul raportului dintre raportul factorilor antagoniști (RFA) și raportul interreacțional (RIR), adică rezultatul raportului dintre cele două rapoarte (RFA:RIR).

Singurele fenomene normale ce se produc în celula efectoare a organului terminal sînt: *fenomenul de excitație* și *fenomenul de inhibiție*. Ambele sînt fenomene active. Admitem provizoriu că *fenomenul de excitație* este un fenomen activ, care dă naștere unui factor X, care provoacă *contracția* (scurtarea) fibrei contractile și *fenomenul de inhibiție* este un fenomen activ care dă naștere unui factor Y, care provoacă *relaxarea* (alungirea) fibrilei contractile.

Fenomenul de excitație este rezultatul *răspunsului reactivității pozitive a celulei față de acțiunea unui factor excitator.*

Fenomenul de inhibiție este rezultatul *răspunsului reactivității negative a celulei la acțiunea unui factor inhibitor.*

După cum am spus mai sus, ambele fenomene sînt, prin urmare, fenomene active.

b. *Celula nervoasă.* Pentru neuron, *cunoaștem o reactivitate pozitivă*, care răspunde la *stimulii excitatori* — Ach, ionul K și mai slab, ionul Ca. Cercetările noastre ne-au arătat că în concentrație mai mare, ionul Ca exercită o acțiune frenatoare față de ionul K.

Nu s-a demonstrat încă pentru celula nervoasă, existența unui fenomen activ de inhibiție, asemănător cu cel pe care îl observăm la celula efectoare a organului terminal.

c. *Celula endocrină*. Nu am studiat încă decît celula cromafină, care se comportă la fel ca şi neuronul.

3° *Fenomene patologice*

a. *Celula efectoare a organului terminal muscular*. Distingem fenomene patologice *de gradul întîi*, *de gradul doi* şi *de gradul trei*.

α) Fenomene patologice de gradul întîi. Le-am obţinut experimental, prin acţiunea nespecifică a medicamentelor şi agenţilor fizici. Le denumim patologice, deoarece noi considerăm medicamentele ca acţionînd ca şi factorii patogeni şi pentrucă întîlnim în patologie fenomene asemănătoare celor pe care le-am provocat experimental cu medicamente sau agenţi fizici.

Fenomenele patologice de gradul întîi sînt: *fenomenul de excitofrenare fenomenul de inhibofrenare* şi *fenomenul de activare*.

Fenomenul de excitofrenare este *frenarea excitaţiei*: suprimarea reactivităţii pozitive faţă de un factor excitator.

Fenomenul de inhibofrenare este *suprimarea inhibiţiei*: suprimarea reactivităţii negative faţă de un factor excitator.

Vasele circulaţiei generale posedă o reactivitate pozitivă faţă de Sy şi o reactivitate negativă faţă de Ach. Yohimbina suprimă R+ (faţă de Sy) şi lasă intactă R— (faţă de Ach). Organul rămîne sub acţiunea exclusivă a Ach, care îl inhibă (dilataţie). Atropina suprimă R— (faţă de Ach) şi lasă intactă R+ (faţă de Sy). Organul rămîne sub acţiunea exclusivă a Sy, care îl excită (contracţie).

Ştim că Sy excită (contractă) şi Ach inhibă (dilată) vasele. Acestea sînt însă fenomene active, pe cînd frenarea este un fenomen pasiv.

Tonusul unui vas normal este rezultatul acţiunii antagoniste între Sy şi Ach.

Vasoconstricţia produsă de Sy este rezultatul răspunsului R+ la acţiunea Sy (factor excitator), în timp ce vasoconstricţia produsă de atropină este rezultatul suprimării R—R,+ rămînînd intactă; numai factorul antagonist excitator mai poate acţiona.

Vasodilataţia produsă de Ach este rezultatul răspunsului R— la acţiunea Ach (factor inhibitor), în timp ce vasodilataţia produsă de yohimbină este rezultatul suprimării R+, R— rămînînd intactă şi nemai putînd acţiona decît factorul antagonist inhibitor.

Vasoconstricţia produsă de atropină este, prin urmare, efectul unui fenomen activ, datorit acţiunii Sy, care nu mai este contrabalansată de Ach (care a fost împiedicată de atropină), un fenomen activ, efect secundar al unui fenomen pasiv, suprimarea R— prin atropină.

Vasodilataţia produsă de yohimbină este tot efectul unui fenomen activ, datorit acţiunii Ach, care nu mai este contrabalansată de Sy (împiedicată de yohimbină), un fenomen activ, efect secundar al unui fenomen pasiv, suprimarea R + prin yohimbină.

Fenomenul de activare este o creştere a reactivităţii. Am obţinut totdeauna cu medicamente o creştere atît a R+, cît şi a R—, predominînd într-un sens sau într-altul.

Medicamentele digitalice cresc pe fibra miocardică adultă mai mult R+ decît R—.

Fenomenele patologice de gradul întîi, obţinute cu medicamente, sînt în genere *unilaterale*, acţionînd într-un singur sens, influenţînd sau factorii simpatomimetici, sau pe cei parasimpatomimetici, lăsînd intactă acţiunea factorilor antagonişti. Astfel, atropina împiedecă factorii parasimpatomimetici, yohimbina factorii simpatomimetici, chinina numai acţiunea ionului Ca, care este simpatomimetic. Uneori, ele împiedică mai mulţi factori parasimpatomimetici sau simpatomimetici, dar, în general, totdeauna factorii de acelaşi sens sînt sau parasimpatomimetici sau simpatomimetici. Astfel, yohimbina împiedecă acţiunea Sy şi a ionului Ca, cafeina acţiunea Ach şi a ionului K.

Fenomenele de activare sînt duble şi antagoniste, predominînd însă într-un sens sau într-altul.

Fenomenele patologice de gradul întîi le întîlnim în boli. Astfel, am constatat că în timpul febrei, scade reactivitatea faţă de Ach, atît la nivelul celulei efectoare, cît şi la nivelul celulei nervoase. Acesta este un fenomen de frenare: un fenomen de excitofrenare la nivelul organelor Sy+Ach—, ca inima (de unde tahicardie) şi un fenomen de inhibofrenare la nivelul organelor Ach+Sy—, ca intestinul. Este un fenomen de frenare faţă de Ach la nivelul neuronului. Găsim aceste fenomene de activare în patologie, ca de exemplu amfotonia hipertiroidienilor, care este o amfotonie cu predominenţă în sens excitator.

β) Fenomene patologice de gradul doi. Le-am obţinut experimental, prin acţiunea specifică a medicamentelor şi ne-au servit pentru a ne da seama de diferenţa între acţiunea nespecifică şi acţiunea specifică, denumită mai bine, toxică.

Singurul fenomen patologic de gradul doi pe care l-am descris pînă în prezent, este *fenomenul de epuizare*.

Fenomenul de epuizare este datorit unei scăderi sau unei suprimări a reactivităţii organului faţă de factorii excitatori şi de factorii inhibitori (hiporeactivitatea mergînd pînă la areactivitate completă), care este reversibilă, dar care poate ajunge ireversibilă, constituind ceea ce denumim noi fenomen patologic de gradul trei.

Fenomenul de epuizare reversibilă completă este o *areactivitate completă* a celulei față de orice factor excitator sau inhibitor. Fenomenul de areactivitate completă este precedat de *fenomene de egalizare* și de *fenomene paradoxale*. Distingem, de exemplu, pe intestin:

— *fenomenul de egalizare:* o doză mică produce un efect egal cu o doză mare;

— *fenomenul paradoxal de grad:* o doză mică produce un efect mai intens decît o doză foarte mare;

— *fenomenul paradoxal antagonist de sens:* ionul K, din excitator, devine inhibitor și ionul Ca, din inhibitor, devine excitator.

Îl denumim fenomen paradoxal « de sens », deoarece substanțele produc un efect în « sens » contrar acțiunii lor normale. Îl denumim « antagonist », deoarece inversarea acțiunii se adresează atît factorului excitator, cît și celui inhibitor și, prin urmare, cu toate că își schimbă sensul, rămîn antagoniști, însă în sens invers;

— *fenomenul paradoxal sinergic de sens:* ionul K și ionul Ca sînt ambii inhibitori.

Îl denumim « sinergic », deoarece ionul Ca acționează în sens normal și numai ionul K își inversează acțiunea, devenind astfel ambii sinergici.

— *Ach din excitatoare, poate deveni inhibitoare.*

Cea mai bună modalitate de a observa aceste fenomene este provocarea unei areactivități complete și urmărirea fenomenelor în timpul perioadei în care reactivitatea se restabilește progresiv.

Înafară de unele fenomene, nu am putut pînă în prezent să seriem diferitele faze, așa cum a făcut V v e d e n s k i pe nerv.

Organul reacționează fie în *paralizie* (relaxare), fie în *contractură* (scurtare). Dar condițiile în care se produc fenomenele, arată că ceea ce denumim noi paralizie, este diferit de fenomenul de inhibiție și ceea ce denumim contractură, este diferit de contracție.

Am descris:

— *Fenomenul de epuizare paralitică directă.* Exemplu: luminalul, în doză mare, paralizează organul fără fază de contracție prealabilă;

— *Fenomenul de epuizare supraliminară în contractură.* Histamina, după contracții din ce în ce mai puternice, poate pune organul în contractură cu areactivitate completă. Pe măsură ce reactivitatea revine, se constată diferitele faze de egalizare și paradoxale.

— *Fenomenul de epuizare supraliminară în paralizie precedată de contractură.* Histamina provoacă contracții din ce în ce mai puternice, organul intră în contractură și apoi paralizează.

În toate formele de epuizare menţionate mai sus, am constatat la un moment dat fazele de egalizare sau paradoxală.

În aceste fenomene obţinute pe organul terminal, nu am putea distinge ce aparţine celulei efectoare şi ce aparţine sistemului intramural. Vom discuta această chestiune în altă lucrare, însă putem afirma de pe acum că şi celula efectoare participă în producerea acestor fenomene.

Vedem că atît fenomenul de frenare de gradul întîi, produs prin acţiunea nespecifică a medicamentelor, cît şi fenomenul de epuizare datorit acţiunii specifice a medicamentelor, sînt o consecinţă a scăderii reactivităţii. Am găsit însă diferenţe care ne-au permis să facem o distincţie netă între cele două categorii de fenomene.

— Fenomenele de frenare sînt totdeauna *unilaterale* într-un singur sens al antagonismului, împiedicînd fie factorii excitatori, fie pe cei inhibitori.

— Fenomenele de frenare nu se însoţesc, sau nu sînt precedate sau urmate de fenomene de egalizare şi paradoxale.

— Fenomenele de frenare nu pot ajunge niciodată ireversibile.

Fenomenele de epuizare se întîlnesc în patologie. Ceea ce denumeam noi încă din anul 1916 «oboseală», nu este decît un fenomen de epuizare. Sfîrşitul accesului de astm, de epilepsie, al crizei gastrice tabetice, al claudicaţiei intermitente etc., este o epuizare a întregului arc reflex şi a celulei efectoare.

După noi, nu există nicio îndoială că aceste fenomene sînt însoţite de fenomenul de egalizare sau paradoxal.

Fenomenul de epuizare intră în grupul fenomenelor descrise de Vvedenski. Ele sînt mai complicate pe organul terminal, al cărui echilibru este mai complex. Îl denumim epuizare, pentrucă este vorba de un fenomen pasiv, prin suprimarea reactivităţii, în timp ce fenomenul de inhibiţie este un fenomen activ, constînd în răspunsul reactivităţii negative faţă de un factor inhibitor.

γ) Fenomene patologice de gradul trei. În acest grup, considerăm areactivitatea completă şi ireversibilă a celulei, corespunzînd unei alterări definitive şi morţii celulei.

b. *Neuron.* Cunoaştem o reactivitate pozitivă (R+) a neuronului. Excitaţia este răspunsul R+ la un factor stimulant.

Cunoaştem diferitele fenomene de inhibiţie, între care inhibiţia supraliminară, descrise de Pavlov în activitatea cerebrală. Cunoaştem fenomenele descrise de Vvedenski pe nerv. Nu există nicio îndoială că fenomenul de epuizare pe care l-am descris noi este asemănător fenomenelor descrise de Vvedenski pe nerv. În starea actuală a cunoştinţelor noastre, nu

am putea face o comparaţie între fenomenul de epuizare de care vorbim aici şi fenomenele de inhibiţie supraliminară din activitatea cerebrală.

În acţiunea nespecifică a medicamentelor şi agenţilor fizici, avem de semnalat fenomenul de *frenare* şi fenomenul de *activare* faţă de Ach. Hipnoticele frenează, în timp ce stricnina şi cardiazolul activează acţiunea Ach. Avem de aici încă fenomene de epuizare prin acţiunea specifică a medicamentelor: epuizare supraliminară cu medicamente care excită şi epuizare directă.

c. *Celula cromafină.* Am găsit şi la nivelul celulei efectoare enomenul de epuizare, cu fazele de egalizare şi faza paradoxală.

4. CĂILE SENZITIVE INFLUENŢATE DE MEDIUL EXTERN ŞI CĂILE SENZITIVE INFLUENŢATE DE MEDIUL INTERN. INTERDEPENDENŢA LOR

a) Căile senzitive influenţate de mediul extern: calea senzitivă tisulară periferică, căile auditivă, vizuală, gustativă, olfactivă.

b) Căile senzitive influenţate de mediul intern: calea senzitivă tisulară profundă, calea senzitivă endocardo-aortică, calea senzitivă sino-carotidiană, calea senzitivă vestibulară.

c) Interdependenţa între căile exterogenetice şi căile endogenetice. *α)* Articulaţii din ganglionii spinali (şi omologii cranieni) între protoneuronul periferic şi protoneuronul profund al căilor senzitive tisulare.

β) Căile auditivă, vizuală, gustativă, olfactivă, conduc influxurile exterogenetice pînă în scoarţă, unde ajung şi influxurile provenite din calea senzitivă tisulară profundă şi periferică, calea senzitivă endocardo-aortică, calea senzitivă sino-carotidiană şi calea senzitivă vestibulară.

5. ROLUL HISTAMINEI ÎN ORGANISMUL ÎN STARE NORMALĂ ŞI ÎN STARE PATOLOGICĂ

Histamina (H) nu este un mediator chimic, cum este Ach şi Sy. Numim mediator chimic, o substanţă chimică intermediară între influxul nervos şi celulă, rol pe care nu îl are histamina. Dacă excităm centrifug (antidromic) un nerv senzitiv, se liberează din ţesuturi histamină, dar fenomenul antidromic este un fenomen anormal. În stare normală, histamina este unul dintre stimulanţii naturali ai terminaţiilor senzitive din ţesuturi şi în acelaşi timp, are o acţiune vasodilatatoare locală.

În stările patologice, histamina în exces joacă un rol foarte important, provocînd o excitaţie intensă a terminaţiilor senzitive şi deslănţuind ceea ce

am denumit în anul 1924, *cercul vicios reflex* care modifică întreg mecanismul circular amfotrop (inclusiv scoarța). Cercetările noastre au arătat că metabolitele în exces produse în țesuturile profunde în sfera de hiperfuncțiune, provoacă cercul vicios reflex în angina de piept, în angina abdominală, în claudicația intermitentă, în accesul de astm etc. Histamina în exces are acțiune şi pe celula efectoare: ea excită cea mai mare parte din țesuturile care sînt excitate şi de Ach (sînt unele excepții). Vom analiza în amănunt într-o parte specială, acțiunea histaminei. În cantitate mare, histamina frenează sistemul nervos (cercetările noastre au fost făcute pe centrii superiori) şi produce somn. În aceste condiții, ea este antagonistă Ach.

6. REACTIVITATEA GENERALĂ A ORGANISMULUI FAȚĂ DE FACTORII NORMALI, DE FACTORII PATOGENI, DE MEDICAMENTE ŞI DE AGENȚII FIZICI

Am arătat mai sus ceea ce înțelegem prin reactivitate şi am descris reactivitatea țesutului efector al organului terminal, a țesutului endocrin şi a țesutului nervos, care sînt interdependente. Este vorba de capacitatea de reacție a fiecăruia dintre aceste țesuturi față de factorii naturali. *Reactivitatea generală a organismului* este capacitatea de reacție a organismului întreg la diferiți factori.

În stare normală, cele trei sisteme (nervos, endocrin şi efector) posedă o capacitate de reacție la acțiunea factorilor naturali şi a factorilor externi. *Reactivitatea organismului întreg este aşa dar, rezultanta generală a reactivității țesutului nervos, a țesutului endocrin şi a țesutului efector al organelor terminale şi a interdependenței acestor trei țesuturi.* Reactivitatea organismului întreg este reglată de scoarța cerebrală.

Factorii patogeni pun în acțiune reactivitatea organismului întreg. Pe orice punct al mecanismului circular amfotrop ar acționa un factor patogen, datorită interrelației celor trei țesuturi, întreg mecanismul circular amfotrop se modifică. Alteori, factorii patogeni pun în acțiune în acelaşi timp, reactivitățile tuturor țesuturilor (exemplul unui factor patogen care acționează pe cale sanguină).

Reacția la un factor care acționează pe un punct oarecare al mecanismului circular amfotrop poate fi nespecifică (ca în reacția acestui mecanism la un efort) sau poate cuprinde un element nespecific şi un element specific (ca în reacția organismului față de un antigen).

Acțiunea medicamentelor şi a agenților fizici urmează aceeaşi regulă. Pe orice punct al mecanismului circular amfotrop ar acționa un medicament sau un agent fizic, întreg mecanismul circular amfotrop este modificat.

Medicamentul introdus pe cale sanguină, acţionează pe cele trei ţesuturi care compun acest mecanism, nervos, endocrin, şi efector.

Ceea ce am descris aici sub numele de *mecanism cortico-endocrino-efector* nu este decît mecanismul circular amfotrop. La acest mecanism se adaugă în descrierea noastră *mecanismul echilibrant prin forţe antagoniste*, ambele fiind coordonate de scoarţa cerebrală, care prin căile nervoase reglează RFA şi prin căile neuro-hormonale, RIR.

7. NOŢIUNEA DE SINERGISM ŞI DE ANTAGONISM ÎN LUMINA TEORIEI ECHILIBRULUI PRIN ANTAGONISM INTERSTIMULANT

A. *Antagonismul interstimulant*

Cele trei legi fundamentale care echilibrează funcţiunile organismului stabilite de D. Danielopolu, în anul 1928, stau la baza *teoriei autorului asupra echilibrului funcţiunilor organismului prin fenomenele de antagonism interstimulant.*

Funcţiunile organismului sînt echilibrate prin forţe antagoniste, care se stimulează reciproc (*legea amfomecanismului* sau printr-un fenomen analog, o forţă predominînd asupra celeilalte *(legea predominenţelor)*, fenomen care se petrece în permanenţă printr-un mecanism circular *(legea mecanismului circular)*.

Acest mecanism îl găsim la celula efectoare a organului terminal *(amfomimetism cu predominenţă* şi *amfofrenare cu predominenţă)*; în conducerea dublă şi antagonistă a influxului nervos venit dela scoarţă sau dela etaje subiacente *(amfotropism cu predominenţă)* şi între ţesuturi endocrine *(reciprocitate antagonistă interendocriniană cu predominenţă)*.

Am insistat în lucrările noastre anterioare asupra faptului că *fenomenul de stimulare reciprocă (activare reciprocă)* descris de noi, şi care stă la baza legii amfomecanismului, este un *admirabil mecanism echilibrant.* Nu este vorba de un antagonism *destructiv,* ci de un *antagonism constructiv al* echilibrului.

Iată punctul nostru de vedere expus în publicaţiile anterioare.

« Noi studiem organul (terminal) pe loc, neseparat de nervii săi, funcţionînd în organismul întreg. Funcţionarea sa este echilibrată datorită celor două influxuri simpatic şi parasimpatic (care după concepţia clasică au o acţiune pur antagonistă), care după concepţia noastră, este în acelaşi timp antagonistă şi activantă reciprocă ».

« Ceea ce am spus aici ne depărtează considerabil de concepţia clasică asupra rolului S şi P. După concepţia clasică, simpatina liberată de influxul simpatic acţionează într-un singur sens; acetilcolina liberată de influxul parasimpatic, acţionează în sens antagonist. Cercetările noastre arată că cele două

substanțe acționează în cele două sensuri: ele sînt amfomimetice. O excitație a S produce de obicei o vasoconstricție, pentru că acțiunea S-mim a simpatinei, liberată datorită acestei excitații, predomină asupra acțiunii P-mim a Ach, liberată în organul terminal sub impulsul Sy. Dar ea poate produce o vasodilatație, cînd acțiunea Ach astfel produsă, predomină asupra acțiunii S-mim a Sy ».

« Cînd obținem prin excitarea unui nerv, o vasodilatație, nu avem totdeauna dreptul de a afirma că acel nerv conține fibre parasimpatice, deoarece chiar fibrele simpatice pot provoca, în anumite condiții, o vasodilatație (acțiunea amf P a Sy). S-au descris, pe lîngă « fibrele simpatice adrenergice » « fibre simpatice colinergice ». După noi, aceasta constitue o eroare. Toate fibrele S sînt adrenergice, căci toate liberează Sy. Dar această din urmă substanță, într-o anumită doză, acționînd asupra unui organ ale cărei proprietăți fundamentale sînt modificate, poate avea o acțiune amf P. De asemenea, toate fibrele P sînt colinergice. Dar Ach pe care ele o liberează are de asemenea o acțiune amfomimetică ».

« Acest mecanism reglator este foarte important în menținerea echilibrului funcțional al organismului. Cînd una dintre forțe crește și tinde să desechilibreze funcțiunile organismului, ea activează mai mult decît normal funcția antagonistă, căutînd să restabilească echilibrul, cînd una dintre forțe scade, mecanismul reglator acționează în sens invers ».

« Era clasic să se admită pînă la cercetările noastre că S și P acționează independent unul de altul în organul terminal, că nu există nicio acțiune reciprocă în organ între cele două funcțiuni, simpatică și parasimpatică. Or, cercetările noastre dovedesc că Adr (Sy) are un dublu rol: acțiunea S-mim asupra celulei și proprietatea activantă asupra formării de Ach; că Ach posedă de asemenea o acțiune dublă: acțiunea P-mim asupra celulei și proprietatea activantă asupra formării de Sy... În timp, ce Sy, produsă de influxul simpatic prin acțiunea sa S-mim directă, are o acțiune vasoconstrictoare, ea activează liberarea de Ach, care are o acțiune vasodilatatoare; în acelaşi timp ce Ach produsă de influxul parasimpatic prin acțiunea sa P-mim directă, are o acțiune dilatatoare, ea activează producerea de Sy, care are o acțiune vasoconstrictoare. Este ceea ce am denumit *mecanismul de reglare intersimpato-parasimpatic a organului terminal* ... compus dintr-un *fenomen de antagonism și* dintr-un *fenomen de activare reciprocă* ».

Acest fenomen pe care l-am denumit « *fenomen de activare reciprocă* » sau « *fenomen de stimulare reciprocă* » a fost descris după numeroase cercetări anterioare făcute între anii 1920 și 1940, asupra fenomenelor pe care le-am descris în organism sub numele de « *amfotropism* » și asupra « *amfotropismului invers în doză mică și în doză mare* ». La început, am aplicat termenul de amfotro-

pism atît fenomenelor ce se petrec în celula efectoare a organului terminal, cît şi fenomenelor de conducere nervoasă dublă şi antagonistă. Mai tîrziu, pe primele le-am desemnat sub numele de « *amfomimetism* » iar, pe celelalte, sub numele de « *amfotropism* ».

Fenomenele de *amfomimetism*, de *amfotropism* şi de *amfofrenare*, descrise de noi, ne-au determinat să facem o separare profundă între ***antagonismul pur*** sau ***antagonismul adevărat*** în înţelesul etimologic al cuvîntului, astfel cum el a fost înţeles şi de autorii care ne-au precedat în antagonismul dintre simpatic şi parasimpatic şi între ceea ce am descris noi sub numele de ***antagonism interstimulant***, primul fiind un ***mecanism deschilibrant*** şi cel de al doilea, un ***mecanism echilibrant***. În adevăr, în ***antagonismul pur***, admis de autori, nu există nicio relaţie între cele două forţe antagoniste, care tind, prin efectul lor, să se anihileze una pe alta, în timp ce în antagonismul interstimulant, cele două forţe sînt interdependente, stimulîndu-se una pe alta: *forţa excitatoare face apel la forţa inhibitoare limitîndu-şi singură acţiunea excitatoare şi forţa inhibitoare face apel la forţa excitatoare, limitîndu-şi singură acţiunea inhibitoare.*

Trebue, aşa dar, să distingem ***antagonismul pur*** sau ***antagonismul adevărat*** susţinut de diverşi autori, de ***antagonismul interstimulant*** descris de noi în anul 1940.

Autorii au înţeles antagonismul între S şi P în sensul etimologic al cuvîntului adică în sensul luptei dintre două forţe care se anihilează una pe alta, în timp ce noi înţelegem prin antagonism interstimulant, *acţiunea reciprocă a două forţe de sens opus, care, departe de a tinde să se anihileze, se stimulează una pe* alta.

Etimologic, termenul de « *antagonism* » derivă din τὸ ἀνταγόνισμα de la ἀντί (contra) şi ἀγονίζομαι (lupt). ʽO ἀγών înseamnă luptă şi ὁ ἀνταγονιστής înseamnă adversar, inamic. Sinergism derivă dela σύν (împreună) şi ἐργάζω (activez). Or, în antagonismul interstimulant nu există o simplă luptă a unei forţe împotriva celeilalte, ci ea este asociată cu o activare reciprocă a celor două forţe. Antagonismul adevărat conţine numai noţiunea de adversitate, în timp ce antagonismul interstimulant, cuprinde şi noţiunea de adversitate şi pe cea de reciprocitate activantă. De aceea, ***antagonimul adevărat*** este ***dezechilibrant***, în timp ce ***antagonismul interstimulant***, este un antagonism care asigură ***echilibrarea*** funcţiunilor organismului, cînd ele prin acţiunea diferiţilor factori, tind să se dezechilibreze.

Să vedem, în adevăr, cum s-ar putea înţelege antagonismul între simpatic şi parasimpatic.

a) Nu se poate admite (şi nici autorii care ne-au precedat nu au admis) vreo relaţiune directă între S şi P, ca formaţiuni anatomice.

b) Nu se poate admite de asemenea, vreo relaţiune directă între Sy liberată de S şi Ach liberată de P.

Aici s-au oprit autorii care ne-au precedat şi au comis eroarea de a crede că între mecanismul acţiunii Sy şi Ach există o completă independenţă. Autorii au admis, în adevăr, în antagonismul S — P, un *antagonism adevărat*, adică lupta între două forţe care tind să se anihileze una pe alta. Dacă luăm exemplu fibrei vasculare, S scurtează fibra şi P o lungeşte. Sy se opune ca fibra să fie alungită de Ach şi Ach se opune ca fibra să fie scurtată de Sy. Este vorba, aşa dar, în concepţia acestor autori, de un antagonism adevărat.

c) Cercetările noastre au arătat că această concepţie este greşită. Ceea ce am descris sub numele de *antagonism interstimulant* cuprinde şi *fenomenul de antagonism* şi *fenomenul de activare reciprocă.* Există un antagonism între simpatic şi parasimpatic: Sy scurtează fibra vasculară, Ach o alungeşte. Dar în acelaşi timp, fenomenul de excitaţie care scurtează fibra, deslănţue fenomenul de inhibiţie, care lungeşte fibra, iar fenomenul de inhibiţie, care lungeşte fibra, deslănţuie fenomenul de excitaţie, care o scurtează.

Pe baza cercetărilor noastre, care au stabilit în anul 1940 fenomenul de antagonism interstimulant, deosebirile între *antagonismul pur* sau *adevărat* şi *antagonismul interstimulant* sînt următoarele.

Antagonismul adevărat cuprinde exclusiv noţiunea luptei între două forţe care tind să se anihileze una pe alta. Luînd exemplul acţiunii Sy şi Ach asupra contractilităţii fibrei vasculare, scurtarea fibrei provocată de Sy tinde să anihileze lungirea fibrei provocată de Ach, şi invers. În *antagonismul interstimulant,* găsim pe de o parte lupta între cele două forţe, una care scurtează alta care alungeşte fibra. Dar fenomenul de excitaţie, care scurtează fibra, deslănţue fenomenul de inhibiţie care o lungeşte şi fenomenul de inhibiţie deslănţuie fenomenul de excitaţie. *Antagonismul adevărat cuprinde exclusiv noţiunea de adversitate, în timp ce antagonismul interstimulant cuprinde în acelaşi timp şi noţiunea de adversitate şi noţiunea de reciprocitate.* Fenomenul de excitaţie, care scurtează fibra vasculară, se opune fenomenului de inhibiţie, care o lungeşte, iar fenomenul de inhibiţie se opune fenomenului de excitaţie. Dar în acelaşi timp, fenomenul de excitaţie face apel la fenomenul de inhibiţie, şi-şi limitează singur acţiunea excitatoare, după cum fenomenul de inhibiţie face apel la fenomenul de excitaţie, şi-şi limitează acţiunea inhibitoare.

De sigur, echilibrul în funcţiunile organelor nu se poate menţine decît prin două forţe antagoniste, una excitatoare şi cealaltă inhibitoare. Dar cele două forţe se stimulează reciproc, *împiedicînd ca excitaţia sau inhibiţia să depăşească anumite limite, funcţiunile organului neputînd varia în stare normală decît între anumite limite.* Funcţiunile organelor variază ca intensitate, sub influenţa a diferiţi factori, chiar în stare normală, dar aceste variaţii sînt

supuse variaţiilor celor două forţe antagoniste, care se stimulează reciproc. Cînd funcţiunile organului cresc, acest fenomen este datorit unei predominenţe a forţei excitatoare. Dar creşterea forţei excitatoare este însoţită şi de creşterea forţei inhibitoare, într-un grad mai slab, ceea ce împiedică forţa excitatoare să depăşească o anumită limită.

În cazul unui efort, creşte presiunea sanguină, forţa excitatoare depăşeşte forţa inhibitoare, dar ea însăşi deslănţuie forţa inhibitoare şi-şi limitează singură, cu ajutorul forţei adverse, acţiunea sa excitatoare.

Noi am arătat că dozele mici de adrenalină sînt amf P (vasodilatatoare) şi dozele mari amf S (vasoconstrictoare) şi că dozele mici de acetilcolină sunt amf S (vasoconstrictoare) şi dozele mari sînt amf P (vasodilatatoare). Există, aşa dar, un antagonism de acţiune între dozele mici şi dozele mari, dar nu este vorba de un antagonism adevărat, ci de un antagonism interstimulant, în care o forţă excitatoare activează forţa inhibitoare iar forţa inhibitoare activează forţa excitatoare.

Este o deosebire esenţială între antagonismul adevărat care este un *antagonism dezechilibrant*, şi antagonismul de predominenţă, care este un *antagonism echilibrant* al desechilibrului pe care îl produc variaţiile funcţiunilor organismului.

Dacă am admite antagonismul adevărat, susţinut de autorii care ne-au precedat, funcţiunile organismului ar fi sub influenţa factorilor externi şi a factorilor interni în continuu dezechilibru, căci nu vedem în ce fel variaţiile în plus sau în minus ale acestor funcţiuni ar putea să revină la echilibrul normal. Antagonismul interstimulant reprezintă un admirabil mecanism, echilibrant, deoarece fiecare fenomen de excitaţie deslănţue fenomenul de inhibiţie care limitează excitaţia, iar fenomenul de inhibiţie deslănţuie fenomenul de excitaţie, care limitează inhibiţia.

Acest fenomen se produce printr-un mecanism circular (legea mecanismului circular) care îi asigură durabilitatea necesară pentru restabilirea echilibrului. Sy deslănţuie liberarea de Ach, care deslănţuie liberarea de Sy, care deslănţuie liberarea de Ach şi aşa mai departe. În acest mod, reechilibrarea în variaţiile fiziologice ale funcţiunilor organismului nu se face dintr-odată, ci progresiv. În stările patologige, restabilirea echilibrului se face mult mai greu, tocmai din cauză că stările patologice se caracterizează prin modificări ale predominenţei între factorii antagonişti, sau chiar prin fenomenul de sinergism, care înlocueşte fenomenul de antagonism.

Dacă am admite antagonismul adevărat al autorilor, reechilibrarea funcţiunilor organismului ar fi foarte dificilă.

Noi considerăm antagonismul interstimulant ca pe un *fenomen de apărare* a organismului împotriva dezechilibrării funcţiunilor sale. El intervine chiar în stările normale, în variaţiile în limitele normale ale funcţiunilor organis-

mului şi este mai ales evident în stările patologice şi în efectele medicamentelor şi ale agenţilor fizici.

Am arătat că dozele mici de adrenalină sînt antagoniste dozelor mari, că dozele mici de acetilcolină sînt antagoniste dozelor mari. Dar dozele mici de Adr sînt amf, P, ca şi dozele mari de Ach şi dozele mici de Ach sînt amf S, ca şi dozele mari de Adr. Aşadar, dozele mici de Ach sînt sinergice cu dozele mari de Adr, iar dozele mici de Adr sînt sinergice cu dozele mari de Ach. Avem numeroase experienţe şi observaţii în patologie care ne arată că *antagonismul interstimulant se poate transforma în sinergism.* Această transformare nu se poate face decît admiţînd fenomenul de activare reciprocă. *Antagonismul adevărat nu se poate transforma niciodată în sinergism.*

Cercetările noastre, care au stabilit fenomenul de activare sau de stimulare reciprocă, ne-au demonstrat că în organism nu se produce niciodată, chiar în stările patologice, un antagonism adevărat, şi că totodeuna este vorba de un antagonism de predominenţă, echilibrat al funcţiunilor organismului care în stările anormale patalogice sau provocate experimental poate prezenta modificări de predominenţă sau se poate transforma în sinergism. Pe aceste principii ne-am bazat, cînd am descris: *sindroamele de predominenţă* şi *sindroamele de sinergism* (1948).

În stările anormale, datorite variaţiilor în echilibrul celor două forţe antagoniste, niciodată nu apare antagonismul adevărat, ci numai predominenţe în antagonismul înterstimulant se exagerează sau scade. Dar predominenţa nu se produce unilateral numai prin variaţii ale forţei excitatoare sau ale forţei inhibitoare. După cum am arătat în 1940, cînd o forţă excitatoare creşte sau descreşte, forţa inhibitoare variază în acelaşi sens. Aceeaşi regulă o găsim şi pentru variaţiile forţei inhibitoare. În variaţiile echilibrului de forţe în limitele vieţii normale sau în stările anormale, ambele forţe cresc sau descresc în acelaşi timp dar gradul de predominenţă este schimbat faţă de predominenţa pe care noi trebue să o admitem într-o forţă şi cealaltă în stare normală. Gradul de predominenţă este acela care distinge variaţiile echilibrului în stare normală şi mai ales în stările patologice.

Din toate cele enumerate mai sus rezultă că: în organism, antagonismul adevărat nu există, ci numai antagonismul interstimulant; că nici în stările patologice antagonismul interstimulant nu se poate transformă într-un antagonism adevărat; dar că antagonismul interstimulant îşi poate modifica predominanţa sau se poate transforma într-un sinergism, ceea ce-l deosebeşte total de antagonismul adevărat.

Fenomenele de amfomimetism, de amfofrenare şi de amfotropism descrise de noi, sînt dovezi evidente, că concepţia autorilor antagonismului adevărat este cu totul greşită. Aceste fenomene nu se pot explica decît prin antagonismul

interstimulant descris de noi. Menținerea echilibrului în funcțiunile organismului în anumite limite (în limitarea dezechilibrului pe care tinde să-l producă factorii care influențează organismul normal) nu se poate explica decît prin antagonismul interstimulant. Fenomenul de antagonism interstimulant poate fi de asemenea considerat ca un fenomen de apărare a echilibrului funcțiunilor organismului, care după cum am arătat, este de altfel cu totul evident în diferitele sindroame patologice.

Vom reaminti acum o serie de fapte din cercetările noastre anterioare, care demonstrează existența fenomenului de antagonism interstimulant și rolul său în organism în stare normală, în stările patologice și în acțiunea nespecifică a medicamentelor și a agenților fizici.

B. *Amfomimetism, amfofrenare și amfotropism în stare normală*

Rezultă din cele expuse mai sus că fenomenule de amfomimetism, de amfotropism și de amfofrenare descrise de noi mai sus, neagă ideea *antagonismului adevărat* și nu se pot explica decît prin ceea ce am descris sub numele de *antagonism interstimulant*, fenomen complet deosebit de antagonismul adevărat.

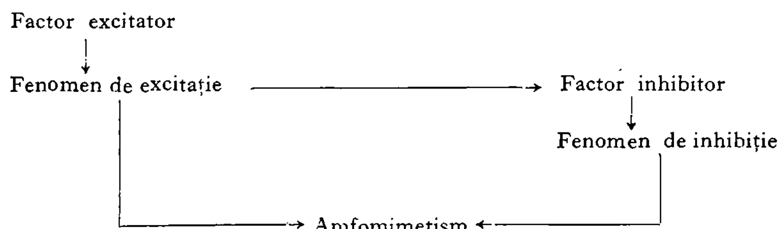
1° *Amfomimetismul*

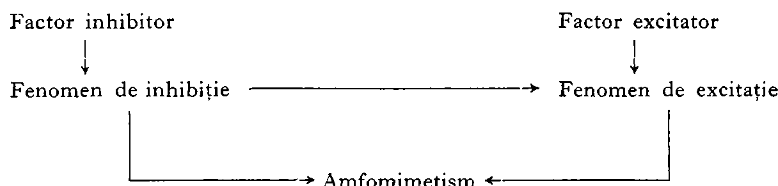
Am dat numele de amfomimetism, fenomenului următor. Un factor natural eficient excitator, aplicat pe celula organului terminal, produce un fenomen de excitație *(răspuns celular* care deslănțue producerea unui fenomen de inhibiție, care deslănțuie producerea factorului eficient antagonist, care produce un fenomen de inhibiție *(ripostă celulară compensatoare)*, care tinde să restabilească echilibrul. Un factor natural eficient inhibitor pe celula organului terminal, produce un fenomen de inhibiție *(răspuns celular)*, care deslănțuie liberarea factorului eficient antagonist, care produce un fenomen de excitație *(ripostă celulară compensatoare)* care tinde să restabilească echilibrul.

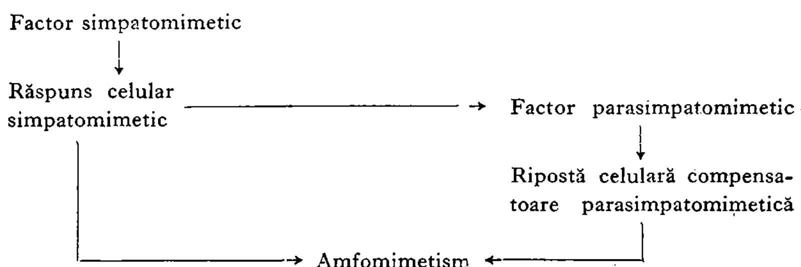
Un factor eficient simpatomimetic produce asupra celulei efectoare a organului terminal un *răspuns celular simpatomimetic* (RGS), care deslănțuie intervenția factorului antagonist parasimpatomimetic care produce *o ripostă celulară compensatoare parasimpatomimetică* (RCCP). Efectul produs împreună, de răspuns și de ripostă, este amfomimetică.

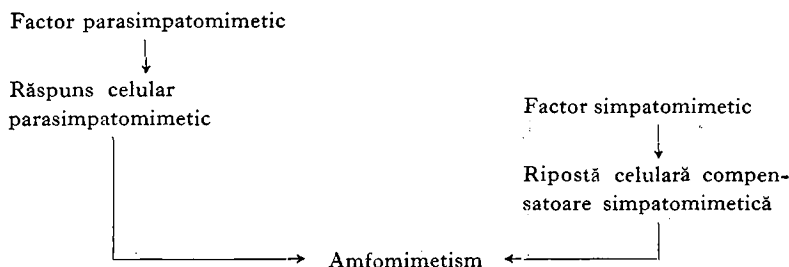
Un factor parasimpatomimetic provoacă un *răspuns celular* parasimpatomimetic (RCP), care deslănțuie factorul eficient antagonist simpatomimetic

care produce o *ripostă celulară compensatoare simpatomimetică* (RCCS). Efectul răspunsului şi al ripostei împreună, este amfomimetic.









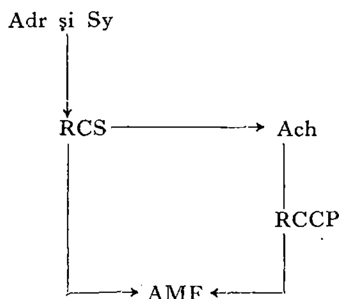
Rezumăm mai jos efectele amfomimetice ale Adr şi Sy, ale Ach, ale ionului Ca şi ale ionului K.

Adr şi Sy provoacă din partea celulei efectoare a organului terminal, *un răspuns celular S-mim* (RCS), care deslănţuie liberarea de Ach, care provoacă o *ripostă celulară compensatoare parasimpatomimetică* (RCCP).

Răspunsul şi riposta împreună, produc un efect amfomimetic.

Aşa dar, acţiunea proprie a Adr şi Sy este S-mim, dar ea deslănţuie liberarea de Ach, a cărei acţiune este P-mim, iar efectul este amfomimetic.

În doză mică, Adr şi Sy sînt *amfomimetice cu predominenţă parasimpatică* (amf P) şi în doză mare, sînt *amfomimetice cu predominenţă simpatică* (amf S). Între dozele amf P şi amf S, găsim doza isomimetică (IM).



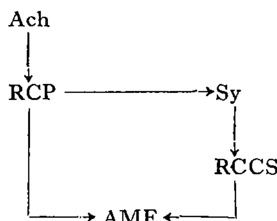
Doză mică: amf P
Doză neutră: IM
Doză mare: amf S

Ach provoacă asupra celulei efectoare a organului terminal un *răspuns celular P-mim* (RCP), care deslănţuie liberarea de Sy, care provacă o *ripostă celulară compensatoare simpatomimetică* (RCCS).

Răspunsul şi riposta împreună, produc un efect amfomimetic.

Aşa dar, acţiunea proprie a Ach este P-mim, dar ea deslănţue liberarea de Sy, a cărei acţiune este S-mim, iar efectul este amfomimetic.

În doză mică Ach este *amfomimetică cu predominenţă simpatică* (amf S) şi în doză mare, este *amfomimetică cu predominenţă parasimpatică* (amf P). Între dozele amf S şi amf P, găsim doza isomimetică (IM).



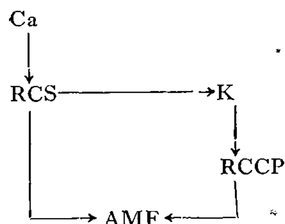
Doza mică: amf S
Doza neutră: IM
Doza mare: amf P

Ionul Ca provoacă asupra celulei efectoare a organului terminal un RCS care deslănţuie intervenţia ionului K, care provoacă o RCCP.

Răspunsul şi riposta împreună, produc un efect amfomimetic.

Aşa dar, acţiunea proprie a ionului Ca este S-mim, aceasta deslănţuie intervenţia ionului K, a cărui acţiune este P-mim, iar efectul este amfomimetic.

În doză mică, ionul Ca este *amf P*, iar în doză mare, *amf S*. Între dozele amf *P* şi amf *S*, găsim doza IM.

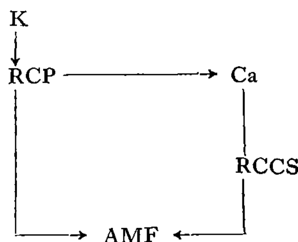


Ionul K provoacă asupra celulei efectoare a organului terminal un RCP care deslănţuie intervenţia ionului Ca, care provoacă o RCCS.

Răspunsul şi riposta împreună, produc un efect amfomimetic.

Aşa dar, acţiunea proprie a ionului K este P-mim, dar ea deslănţuie intervenţia ionului Ca, a cărui acţiune este S-mim, iar efectul este amfomimetic.

În doză mică, ionul K este amf S şi în doză mai mare, amf P. Între dozele amf S şi amf P, găsim doza IM.



Trimitem la publicaţiile noastre anterioare pentru detaliile experienţelor care demonstrează amfomimetismul adrenalinei şi al simpatinei, acetilcolinei, ionului K şi ionului Ca.

Reproducem cîteva dintre experienţele noastre din anii 1921, 1923, 1924, din 1938 şi din 1949. In explicaţiile figurilor, se arată mecanismul de producere a fenomenelor (fig. 5—31).

O altă serie de experienţe care arată amfomimetismul (prin antagonism interstimulant) la nivelul organului terminal sînt următoarele.

1. Dacă practicăm la intervale de timp destul de lungi (de exemplu 15 minute), mai multe injecţii de cîte 10 γ de adrenalină, avînd grijă ca în momentul injecţiei următoare, presiunea să fi revenit la normal, fiecare injecţie

produce acelaşi efect. Aceasta arată că dozele de Adr nu se adiţionează şi că reactivitatea la Adr a revenit la normal după infecţia precedentă.

Dacă practicăm mai multe injecţii de 10 γ de Adr la intervale de timp foarte scurte (la fiecare 2 minute, de exemplu), fără să aşteptăm ca vasoconstricţia produsă prin injecţia precedentă să fi trecut, fiecare injecţie produce o vasoconstricţie mai intesnă, printr-un *fenomen de adiţionare* a adrenalinei şi ulterior Adr nu mai produce niciun efect printr-un *fenomen de obişnuinţă* datorit acumulării de Ach, a cărei liberare este provocată de Adr.

Dacă practicăm la intervale de timp mijlocii (la fiecare 6 minute, de exemplu), mai multe injecţii de 10 γ de Adr, avînd grijă ca fiecare injecţie să fie practicată într-un moment în care acţiunea vasconstrictoare a Adr a trecut, obţinem un *fenomen de sensibilizare*, datorit unei creşteri a reactivităţii vasului faţă de Adr (RS-mim), prin ceea ce am descris sub numele de *complex adrenalinic* (CA), produs inactiv de transformare a Adr.

Dacă continuăm injecţiile chiar la aceste intervale, se produce fenomenul de obişnuinţă prin acumularea de Ach.

Şi experienţa a doua şi experienţa a treia probează amfomimetismul.

2. Rezumăm experienţele întreprinse pe ileonul terminal de cobai (fibra longitudinală).

a) Introducem la intervale foarte scurte, în baia de Tyrode, la 38°, de 26 de ori, 1 γ de Ach. Obţinem o ridicare a tonusului din ce în mai pronunţată după care urmează o inhibiţie datorită acumulării de Sy, a cărei liberare este provocată de Ach. Dacă tratăm în prelabil organul cu 883 F, care împiedecă acţiunea Sy, nu se produce decît ridicarea tonusului, fără faza de inhibiţie. Dacă facem aceaşi experienţă după ce am tratat organul cu atropină, care împiedică acţiunea Ach, nu se produce decît faza de inhibiţie prin Sy, a cărei liberare este provocată de Ach. Adăugăm 883 F, care împiedică şi acţiunea Sy: tonusul revine la normal.

b) Introducem în baia de Tyrode, de 36 de ori, 3γ de Ach, care provoacă fenomenul de adiţionare, urmat de fenomenul de inhibiţie (prin Sy). După atropină, nu se produce decît fenomenul de inhibiţie. După atropină + 883 F, nu se produce nicio modificare a tonusului, deoarece atropina a împiedicat acţiunea excitatoare a Ach, iar 883 F a împiedicat acţiunea inhibitoare a Sy, a cărei liberare este provocată de Ach.

Aceste experienţe arată amfomimetismul Ach prin fenomenul de antagonism interstimulant. In experienţe ulterioare, am arătat că doze foarte mari de Ach produc o inhibiţie. Fenomenul descris în 1949 poate fi, aşa dar, datorit acumulării de Ach, care a ajuns în doză foarte mare, inhibitoare (amf S) pe intestin. Dar şi în aceste experienţe, fenomenul se produce tot prin Sy, a cărei liberare este provocată de Ach, deoarece el este împiedicat de yohimbină,

care (ca şi 883 F) împiedicată acţiunea Sy, a cărei liberare este provocată de Ach.

Cercetările publicate de noi într-o Comunicare făcută la Societatea de biologie din Paris; (1939) au confirmat cercetările noastre anterioare asupra acţiunii sinergice şi a acţiunii antagoniste a Ach şi Adr.

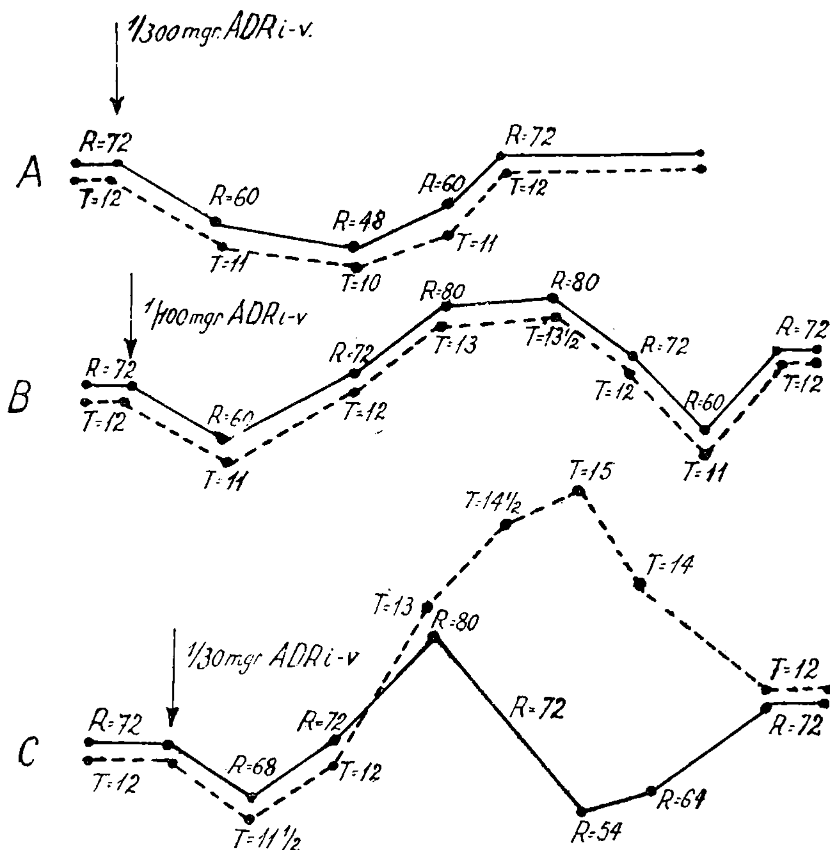


Fig. 5

Reproducem dintr-o publicaţie făcută în 1944, care ne va uşura să arătăm, apoi ce trebuie să înţelegem prin termenul de antagonism interstimulant.

« În publicaţii anterioare am arătat că, concepţia după care Adr este simpatomimetică şi Ach parasimpatomimetică, este falsă. Ambele substanţe acţionează atît în sens simpatic cît şi în sens parasimpatic. Am denumit aceasta *fenomenul de amfomimetism* ».

După ce explicăm mecanismul amfomimetismului, adaugăm cîteva experienţe care arată influenţa reciprocă între simpatină şi adrenalină pe de o parte şi acetilcolină pe de alta.

« Am arătat pe de altă parte că dozele mici de Ach favorizează acţiunea simpatomimetică a Adr. Injectăm o mică doză de Ach şi după 2—3 minute, injectăm Adr; Adr provoacă o vasoconstricţie net mai intensă decît aceeaşi doză de Adr întrebuinţată singură. Interpretăm acest fenomen în modul următor. Prin acţiunea sa proprie, Ach produce un fenomen parasimpatomimetic (răspuns celular), acest fenomen provoacă un fenomen simpatomimetic (ripostă celulară compensatoare), care se produce prin liberare de simpatină, substanţă care se sumează cu Adr injectată. În adevăr, Adr şi simpatina au aceeaşi acţiune (asupra celulei efectoare). Am demonstrat de asemenea că vasoconstricţia care se produce în laba corespondentă, după excitaţia simpaticului lombar, este mai intensă după ce am injectat Ach, decît înainte de injectarea acestei substanţe. Ach provoacă un fenomen P-mim (răspuns celular) care deslănţuie un fenomen S-mim (ripostă celulară compensatoare), care este produs prin liberarea de simpatină. Simpatina astfel liberată se sumează cu simpatina liberată prin excitaţia simpaticului lombar, iar acesta produce o vasoconstricţie mai intensă în labă ».

« Tonusul simpatic este amfomimetic, tonusul parasimpatic este tot amfomimetic ».

« Am cercetat acţiunea Adr şi Ach injectate împreună (pe pisica suprarenalectomizată) ».

Prima experienţă. Pisica suprarenalectomizată bilateral. Injectăm intravenos 5γ Adr amestecată cu doze diferite de Ach.

Au fost obţinute următoarele rezultate:

1) 5γ Adr: presiunea se ridică cu 20 mm Hg.
2) 5γ Adr + 1/10γ Ach: presiunea se ridică cu 40 mm Hg.
3) 5γ Adr + 2/10γ Ach: presiunea se ridică cu 30 mm Hg.
4) 5γ Adr + 5/10γ Ach: presiunea se ridică cu 10 mm Hg.
5) 5γ Adr + 1γ Ach: presiunea scade cu 20 mm Hg.
6) 5γ Adr + 5γ Ach: presiunea scade cu 50 mm Hg.

« Cu 5γ Adr + 1/10 Ach şi cu 5γ Adr + 2/10γ, Ach acţiunea sinergică este mai intensă decît acţiunea antagonistă şi presiunea se ridică cu 40 respectiv cu 30 mm Hg, în timp ce după 5γ Adr fără Ach, ea se ridică numai cu 20 mm Hg. Cu amestecul de 5γ Adr + 5/10γ Ach, 5γ Adr + 1γ Ach şi 5γ Ach, acţiunea antagonistă este mai puternică decît acţiunea sinergică şi presiunea se ridică cu 10 mm Hg, sau scade (dacă doza Ach este mai mare) ».

Luînd exemplu acţiunii Sy şi Ach asupra fibrei vasculare, relaxarea (lungirea) fibrei provocată de Ach şi contracţia (scurtarea) tind să se anihileze reciproc

Toate aceste cercetări arată că nu putem admite antagonismul adevărat între Ach şi Sy, între ionul Ca şi ionul K şi demonstrează fenomenul de antagonism interstimulant descris de noi. Există un antagonism între Adr şi Sy pe de o parte şi Ach pe de alta, deoarece Adr produce o vasoconstricţie şi Ach în doza amf P produce o vasodilataţie. Dar acţiunea vasoconstrictoare a Adr nu este datorită unei acţiuni S-mim, ci unei acţiuni amf S, iar acţiunea vasodilatatoare a Ach nu este datorită unei acţiuni P-mim, ci unei acţiuni amf P. Proba cea mai bună este că, dacă în loc de o doză amf S de Adr, întrebuinţăm o doză amf P, se produce o vasodilataţie, ca şi cu doza amf P de Ach, iar dacă în loc de o doză amf P de Ach, întrebuinţăm o doză amf S, se produce o vasoconstricţie, ca şi cu doza amf S de Adr. După cum am arătat în anul 1940, dozele amf P de Adr şi de Ach sînt sinergice şi dozele amf S de Ach şi de Adr sînt de asemenea sinergice. Or, niciodată un antagonism adevărat nu se poate transforma în sinergism.

2° *Amfofrenarea*

Am descris sub numele de «*fenomen de frenare*», fenomenul de suprimare a fenomenului de excitaţie sau de suprimare a fenomenului de inhibiţie. Am arătat că substanţele frenatoare au asupra organului terminal o acţiune dublă, pe care am denumit-o *acţiune amfofrenatoare*. Atropina are o acţiune amfofrenatoare predominent parasimpatofrenatoare, iar 883 F, 933 F, ergotamina şi yohimbina, au de asemenea o acţiune amfofrenatoare, dar predominent simpatofrenatoare.

Am descris încă din anul 1936, următorul fenomen de amfofrenare.

Injecţia intravenoasă de 1 mg de atropină sulfurică la omul normal, suprimă reactivitatea tuturor ţesuturilor la Ach (acţiune parasimpatofrenatoare faţă de acetilcolină — P-fren-Ach). Pe organele terminale, dispare stimularea reciprocă între Ach şi simpatină, aceasta din urmă acţionând singură asupra celulei efectoare. Simpaticul rămîne singur activ, iar acţiunea parasimpatomimetică este suprimată.

Dacă administrăm zilnic, timp de cîteva săptămîni, pe cale orală, 1 — 2 mg de atropină, şi examinăm tonusul general al organismului înainte şi după tratament, constatăm că atît tonusul de sens parasimpatic, cît şi cel de sens simpatic scad. Constatăm că tonusul relativ, măsurat pe ritmul inimii, rămîne în jurul a 70, deoarece atît tonusul de sens parasimpatic, cît şi cel de sens simpatic, scad. Or, atropina nu împiedică decît acţiunea acetilcolinei (acţiune P-fren-Ach) şi nu împiedecă acţiunea simpatinei. Acest efect este datorit tot unui fenomen de reciprocitate: cînd scade tonusul parasimpatic, scade şi cel simpatic, dacă administrăm atropină timp îndelungat.

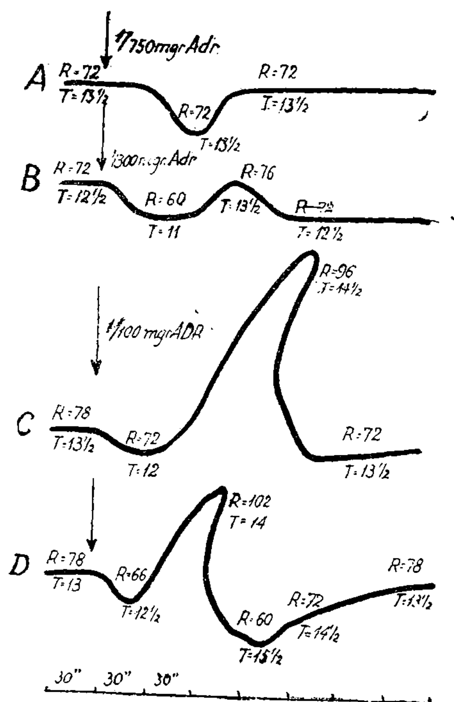


Fig. 6

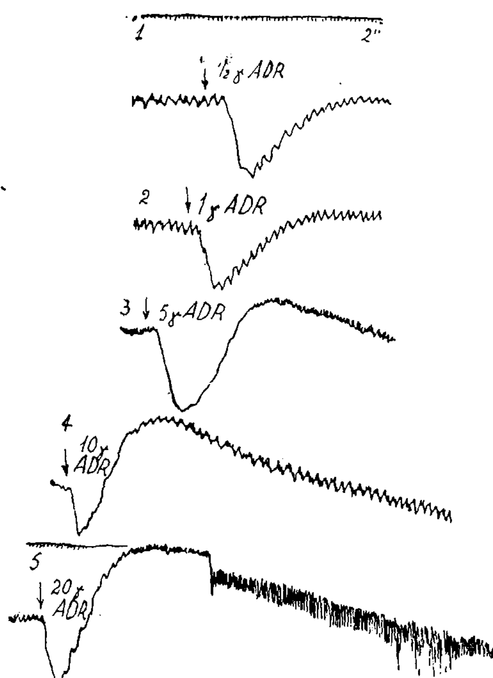


Fig. 7

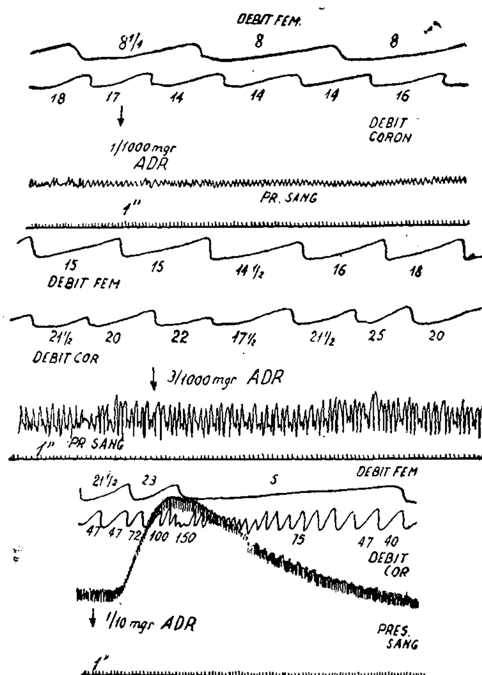


Fig. 8

Este ceea ce am denumit *amfofrenare*.

Asupra mecanismului amfofrenării nu am putut emite decît ipoteze. În orice caz, în acest *fenomen de ordin pasiv*, nu se poate vorbi de un antagonism adevărat, ci de un fenomen de reciprocitate.

Faptul că fenomenul de reciprocitate se produce nu numai între fenomenul de excitaţie şi cel de inhibiţie, care sunt fenomene active, ci şi între fenomenul de frenare a excitaţiei şi de frenare a inhibiţiei, care sînt fenomene pasive, constituie un argument în plus care ne determină să negăm antagonismul adevărat şi să susţinem că la baza a ceea ce noi denumim antagonism, există şi un fenomen de reciprocitate (activare reciprocă a celor două forţe antagoniste).

3° *Amfotropismul*

Am descris sub numele de amfotropism în conducerea reflexelor etc., fenomenul excitaţiei simultane a celor doi centri antagonişti, cu predominenţă a unuia din centri.

O excitaţie pornită dela scoarţă sau un reflex care trece prin centrii situaţi mai jos, excită atît centrul excitator, cît şi centrul inhibitor, predominînd asupra unuia dintre ei. Teoria noastră, a amfotropismului cu predominenţă se opune teoriei inervaţiei reciproce a lui Bayliss, Brücke şi alţii care susţin că într-un reflex, excitaţia unuia dintre centri este însoţită de inhibiţia centrului antagonist. Această teorie porneşte dela ideea antagonismului adevărat, în timp ce teoria noastră se bazează pe ideea antagonismului interstimulant.

Am adus numeroase probe experimentale şi de patologie care demonstrează amfotropismul cu predominenţă. Citām, între altele, următoarele trei experienţe.

1) Brücke excită la iepure capătul central al depresorului şi obţine o rărire a ritmului cardiac de 50%. După vagotomia dublă, se obţine prin excitaţia capătului superior al vagului încă o rărire de 10—20%, care, neputîndu-se produce prin parasimpatic (deoarece vagii sînt secţionaţi), s-ar produce prin inhibiţia centrului simpatic. Cercetările nostre ne-au arătat că această interpretare este greşită. În primul rînd, rareori am obţinut prin excitaţia depresorului, o rărire a bătăilor inimii după vagotomie dublă. Uneori însă ea se produce, dar după atropină nu se mai produce, ceea ce arată că această rărire se produce prin acetilcolină. Este vorba de o excitaţie (şi nu de o inbiţie) a centrului simpatic, care dă naştere la o doză amf P de simpatină: acţiunea P-mim a acetilcolinei a cărei liberare este provocată în ţesut de simpatină, predomină asupra acţiunii S-mim proprie a simpatinei.

2) La cîine strofantinizat şi vagotomizat bilateral, excitaţia sinusului carotidian provoacă prin excitaţia centrului simpatic, extrasistole şi accese de tahicardie eterotopă.

3) Excitația sinusului carotidian la cîine provoacă o rărire a ritmului cardiac, care este mai accentuată după vagotomia dublă, deoarece se suprimă efectul excitației centrului simpatic (teoria amfotropismului cu predominență). Ea ar trebui să fie mai puțin intensă după secționarea ansei lui Vieussens dacă teoria inervației reciproce ar fi exactă: în această teorie, se suprimă în adevăr prin secționarea ansei lui Vieussens efectul inhibiției centrului simpatic.

Aşadar, efectul produs de reflexul depresor este datorit unei excitații simultane cu predominență P a centrilor parasimpatic P şi S simpatic, iar nu unei excitații a centrului parasimpatic şi unei inhibiții a centrului simpatic.

Bayliss şi Brücke au vrut în mod greşit, să aplice la reflexele vegetative, teoria inervației reciproce dela muşchii voluntari, emisă de Vvedenski în anul 1896 la Congresul de F ziologie din München şi apoi de Hering şi de Sherrington în 1897.

La musculatura voluntară avem de a face cu doi muşchi, excitați fiecare de un neuron excitator, în timp ce în reflexele vegetative este vorba de acelaşi muşchi, excitat de un nerv excitator şi de altul inhibitor.

Fenomenul de amfotropism cu predominență nu corespunde unui antagonism adevărat, care este dezechilibrat, ci unui antagonism interstimulant, care este echilibrant.

După Bayliss şi Brücke, reflexul presor ar fi datorit unei excitații a centrului vasoconstrictor bulbar şi unei inhibiții a centrului vasodilatator bulbar, iar reflexul depresor unei excitații a centrului vasodilatator bulbar şi unei inhibiții a centrului excitator bulbar.

După teoria lui Bayliss, în reflexul presor, excitația centrului simpatic produce în țesutul efector liberarea de simpatină, care este vasoconstrictoare şi inhibiția centrilor parasimpatici suprimă liberarea de Ach, iar în reflexul depresor, excitația centrului parasimpatic produce în țesutul efector liberarea de Ach şi inhibiția centrilor simpatici suprimă liberarea de Sy.

Reflexul presor ar suprima, aşadar, echilibrul în sens simpatic şi reflexu despresor l-ar suprima în sens parasimpatic.

În realitate, după concepția noastră, în stare normală tonusul fibrei vasculare este menținut în fibră prin liberarea permanentă de simpatină de către simpatic şi de acetilcolină de către parasimpatic şi prin fenomenul de stimulare reciprocă în fibre între Sy şi Ach.

În teoria noastră, a *amfotropismului cu predominență*, reflexul presor este datorit unei excitații atît a centrului vasoconstrictor, cît şi a celui vasodilatator cu predominență asupra centrului vasoconstrictor, iar reflexul depresor, unei excitații a ambilor centri mai sus menționați, cu predominență asupra centrului vasodilatator.

În această teorie, în reflexul presor se liberează în fibra vasculară mai multă simpatină decît Ach, iar în reflexul depresor, mai multă Ach decît Sy.

Pe cînd, conform teoriei lui Bayliss, s-ar produce un dezechilibru intens, fără posibilitatea de reechilibrare, în conformitate cu teoria noastră, se produce un dezechilibru moderat şi temporar, cu tendinţa la echilibrare, aceasta prin două mecanisme: unul central şi altul periferic (intracelular).

În reflexul presor, hiperproducţia de simpatină (prin excitaţia centrilor simpatici) este însoţită de hiperproducţia, în mai mică măsură, de acetilcolină (prin excitaţia grupului parasimpatic), care contrabalansează în parte acţiunea simpatinei, tinzînd la echilibrare. Aceasta este *mecanismul central,* datorită faptului că la excitaţia centrilor simpatici, se adaugă, în mai mică măsură, excitaţia centrilor parasimpatici (S>P). La aceasta se adaugă *mecanismul periferic* (celula efectoare) reprezentat prin fenomenul de stimulare reciprocă între Sy şi Ach.

În reflexul depresor, hiperproducţia de acetilcolină (prin excitaţia parasimpaticului) este însoţită de hiperproducţia, în mai mică măsură, de simpatină (prin excitaţia simpaticului), care contrabalansează în parte acţiunea acetilcolinei, tinzînd la echilibrare. Aceasta este *mecanismul central,* datorită faptului că la excitaţia centrului parasimpatic, se adaugă în mai mică măsură excitaţia centrului simpatic (P>S). La acest mecanism se adaugă mecanismul periferic (intracelular), reprezentat prin fenomenul de stimulare reciprocă între Ach şi Sy.

Teoria lui Bayliss porneşte dela ideea că între simpatic şi parasimpatic ar exista un *antagonism adevărat,* compus din două forţe adverse, ale căror efecte în celula efectoare ar tinde să se nimicească unul pe celălalt. Teoria amfotropismului cu predominenţă porneşte de la legea amfomecanismului, după care cele două forţe de sens contrar nu sînt forţe adverse, care tind să se nimicească, ci forţe care se stimulează una pe alta, tinzînd să se ajute între ele, în menţinerea echilibrului: forţa excitatoare face apel la forţa inhibitoare şi forţa inhibitoare face apel la forţa excitatoare, una micşorîndu-şi singură acţiunea prin provocarea intervenţiei celeilalte. Teoria noastră porneşte aşadar, dela ideea că între forţa simpatică şi forţa parasimpatică nu există un antagonism adevărat, ci un *antagonism interstimulant.*

Dacă teoria lui Bayliss a antagonismului adevărat ar fi exactă, ar trebui ca în fiecare moment, funcţiunile organismului care sînt supuse unor variaţii de fiecare moment de ordin reflex, datorită excitaţiilor venite din mediul extern şi intern, să se dezechilibreze; această teorie nu explică modul în care se restabileşte echilibrul. După teoria noastră, a *antagonismului interstimulant,* intră în fiecare moment în acţiune mecanismul de echilibrare, care intervine de îndată ce un factor a produs un dezechilibru.

După cum am spus mai sus, pentru mediatorii chimici, în antagonismul adevărat pe care se bazează teoria lui Bayliss s-ar produce un fenomen de *adversitate între două forțe de sens opus*, în timp ce în antagonismul interstimulant, pe care se bazează teoria noastră, se produce în acelaşi timp un fenomen de *reciprocitate între două forțe de sens opus.*

Înțelegem prin reciprocitate, *ajutorul reciproc* pe care îl dă forța excitatoare, stimulînd forța inhibitoare şi forța inhibitoare stimuîlnd forța excitatoare, pentru a menține echilibrul.

Am arătat că între zona senzitivă tisulară (ZST) de o parte şi zonele senzitive endocardo-aortică (ZSE-A) şi sino-carotidiană (ZSS-C) de alta, există un antagonism interstimulant care este diferit ca efecte de antagonismul adevărat

Pentru a simplifica expunerea de mai sus, vom da numai exemplul modificărilor presiunii sanguine produse prin excitarea acestor zone.

Excitarea căilor senzitive tisulare (CST), care pornesc dela zona senzitivă tisulară (ZST), produce (prin căile reflexului presor) o hipertensiune, în timp ce excitarea căilor senzitive endocardo-aortice (CSE-A) şi sino-carotidiene (CSS-C) produce (pe căile reflexului despresor) o hipotensiune.

Am arătat, pe de altă parte, mecanismul stimulării reciproce între CST de o parte şi CSE-A şi CSS-C de alta.

Hipertensiunea provocată prin excitația CST deslănțuie un efect depresor, care stimulează CSE-A şi CSS-C.

Să examinăm fenomenele după cele două teorii. În teoria inervației reciproce, hipertensiunea este datorită unei excitații a centrului presor şi suprimării funcționale a centrului depresor. Prin hipertensiune, ZSE-A şi ZSS-C sînt excitate provocîndu-se un reflex depresor prin excitarea centrului depresor şi suprimarea funcțională a centrului presor. Este vorba de un *antagonism adevărat*, între reflexul presor şi reflexul depresor, unul reprezentînd fenomenul de excitație şi altul, fenomenul de inhibiție.

În teoria *amfotropismului cu predominență*, hipertensiunea este datorită unei excitații a centrilor presori şi depresori, cu predominență a celui presor. Ridicarea presiunii excită ZSE-A şi ZSS-C, provocînd un reflex depresor produs prin excitația celor doi centri, cu predominență a celui depresor. Este vorba aici de un *antagonism interstimulant* între reflexul presor şi reflexul depresor, unul rezultat prin fenomenul de amfotropism predominent excitator şi altul, prin fenomenul de amfotropism predominent inhibitor. Amfotropismul restabileşte astfel ritmul.

Numai admițînd amfotropismul cu predominență, se pot explica fenomenele de predominență şi de sinergism descrise de noi, care explică hipertonia şi hipotonia circulatorie, precum şi hipertensiunea în şoc, despre care vom vorbi mai departe.

Am descris într-un capitol anterior, cele trei mecanisme principale de reglare a echilibrului: *mecanismul echilibrant terminal, mecanismul coordonator intermediar* şi *mecanismul coordonator cortical.*

Am văzut mai sus că mecanismul echilibrant terminal se produce prin

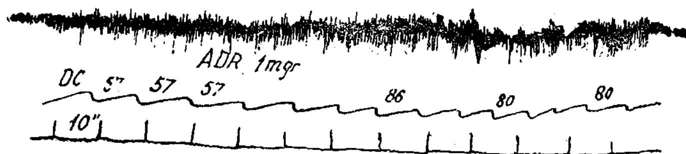


Fig. 9

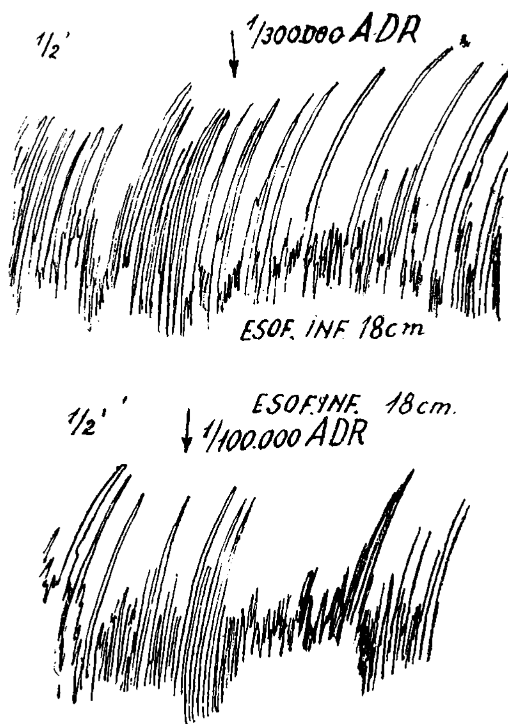


Fig. 10

fenomenul de antagonism interstimulant pe care îl găsim în fiecare dintre cele trei cupluri de factori eficienţi.

Mecanismul coordonator intermediar este un mecanism echilibrant prin forţe antagoniste, care se stimulează reciproc.

Se cunoaşte încă din 1895 faptul că hipertensiunea produsă de adrenalină deslănţuie un reflex depresor care tinde să corecteze hipertensiunea.

Cercetările noastre au explicat mecanismul acestui fenomen. Este vorba de un fenomen de antagonism interstimulant prin fenomenul amfotropismului cu predominenţă: injectarea de adrenalină provoacă o hipertensiune care, excitînd zonele senzitive endocardo-aortică şi sino-carotidiană, provoacă un reflex amfotrop cu predominenţă parasimpatică, care scade proprietăţile fundamentale ale miocardului şi ale vaselor circulaţiei generale şi tinde să corecteze hipertensiunea.

Am arătat că zona senzitivă tisulară (ZST) pe de o parte şi zonele senzitive endocardo-aortică şi sino-carotidiană (ZSE-A şi ZSS-C) pe de alta, sînt antagonist interstimulante. În ce priveşte circulaţia, ZST este amfotropă cu predominenţă simpatică. (Excitaţia acestei zone produce vasoconstricţie generală, exagerarea proprietăţilor fundamentale ale miocardului şi coronarodilataţie). ZSEA şi ZSS-C sînt amfotrope cu predominenţă parasimpatică. (Excitaţia acestor zone produce vasodilataţie generală, scăderea proprietăţilor fundamentale ale miocardului şi coronaroconstricţie).

Este vorba, aşadar, de un antagonism cu predominenţă: cele trei zone sînt amfotrope, predominenţa amfotropismului este inversă la ZST pe de o parte şi la ZSE-A şi ZSS-C pe de alta.

Am descris, pe de altă parte, un antagonism interstimulant între ZST de o parte şi ZSE-A şi ZSS-C pe de alta. Vom da un singur exemplu.

Efortul muscular, prin excitaţia terminaţiilor ZST profunde, provoacă hipertensiune şi o exagerare a proprietăţilor miocardului. În acelaşi timp, metabolitele rezultate în exces din contracţia musculară, trec în sînge. Hipertensiunea, pe de o parte (factor mecanic), metabolitele în exces (histamina, CO_2 etc.) trecute în sînge, pe de altă parte, excită ZSE-A şi ZSS-C şi deslănţuie un reflex depresor care tinde să corecteze efectele excitaţiei ZST: hipertensiunea etc.

4° *Reciprocitatea antagonistă interendocriniană*

Sînt cunoscute numeroase exemple de interdependenţă a două ţesuturi cu secreţie endocrină: hipofiza anterioară excită tiroida, care frenează hipofiza anterioară, testiculul stimulează creasta cocoşului, iar aceasta frenează testiculul etc. Dar conform concepţiei noastre, emisă în anul 1948, nu se poate admite o reciprocitate egală între două ţesuturi endocrine, căci ar rezulta un efect nul. S-a admis predominenţa glandei excitatoare asupra glandei frenatoare, dar dacă fenomenul s-ar produce numai pe cale hormonală, nu se poate

explica predominența, deoarece cele două acțiuni ar fi de intensitate egală. In concepția noastră (în reciprocitatea antagonistă hipofiză-tiroidă) intervine şi sistemul nervos. Hipofiza excită tiroida, dar tiroida frenează hipofiza pe cale hormonală şi excită hipofiza pe cale nervoasă. Acțiunea frenatoare a tiroidei asupra hipofizei pe cale hormonală şi asupra tiroidei este mai intensă decât acțiunea excitatoare (pe cale nervoasă) a tiroidei asupra hipofizei de unde rezultă un adevărat amfotropism cu predominență, format dintr-o frenare pe cale hormonală şi dintr-o excitație pe cale nervoasă, prima predominînd asupra celeilalte.

Astfel se explică fenomenul de sinergism descris de noi, pe baza căruia se produce hipertensiunea de care vom vorbi mai departe.

C. *Rolul antagonismului interstimulant în sindroamele patologice*

Vom spune acum cîteva cuvinte cu privire la fenomenul de antagonism interstimultant în producerea sindroamelor patologice. Vom da numai exemplul hipertoniei circulatorii şi al hipotoniei circulatorii în cursul şocului.

În concepția noastră, oricare ar fi sediul factorului inițial care provoacă hipertonia circulatorie, se produce un *cerc vicios reflex* (descris de noi în anul 1924 şi în anii următori), care modifică mecanismul circular amfotrop general şi cu el, întreg organismul. Pe traiectul acestui cerc vicios reflex, se află şi scoarța cerebrală. În clasificarea noastră, am descris *hipertonia circulatorie primitivă* şi *hipertonia circulatorie secundară*. În ambele forme, mecanismul circular amfotrop pe traiectul căruia se găseşte şi scoarța cerebrală, este modificat. În ambele forme, fenomenul care produce ridicarea presiunii sanguine este creşterea raportului interreacțional al fibrei circulatorii.

În orice formă de hipertonie circulatorie, centrii nervoşi superiori intervin ca un factor covîrşitor. De altfel, nu putem concepe funcționarea organismului normal, dacă nu avem în minte schema anatomo-fiziologică a reglării funcțiunilor organismului întreg, care este reglat prin mecanismul circular amfotrop şi nu putem înțelege mecanismul unui sindrom patologic, fără a face să intervină mecanismul circular amfotrop.

Centrii nervoşi superiori intervin, dar ei comandă echilibrul între forțele antagoniste care se stimulează reciproc. Nu putem înțelege mecanismul cortico-endocrino-efector fără să analizăm şi mecanismul echilibrului prin fenonomenul de antagonism interstimulant.

Ca efecte, totul se înregistrează la nivelul celulei efectoare a organului terminal care în hipertensiune provoacă o creştere a raportului interreacțional care produce vasoconstricție, mărind rezistența periferică şi ridică presiunea sanguină, iar în hipotensiune provoacă o scădere a RIR, care micşorează rezis-

tenţa periferică şi scade presiunea sanguină. În adevăr, fără a subaprecia factorul cardiac, cel mai important factor în ridicarea presiunii sanguine este creşterea rezistenţei periferice prin ridicarea RIR, şi cel mai important factor în scăderea presiunii sanguine, este micşorarea rezistenţei periferice, prin scăderea RIR.

Dar după cum am arătat în publicaţiile noastre anterioare din 1926 şi din anii următori şi din 1948, în producerea hipertoniei circulatorii, joacă un

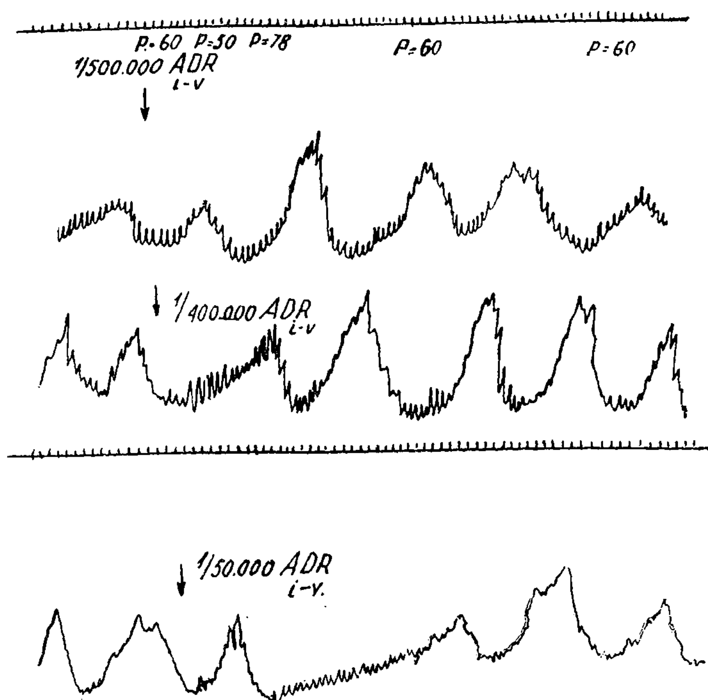


Fig. 11

mare rol raportul între forţele antagoniste interstimulante ale zonei senzitive tisulare de o parte, şi ale zonelor senzitive endocardo-aortică şi sino-carotidiană pe de alta, toate găsindu-se sub acţiunea coordonatoare a scoarţei cerebrale.

În stare normală, presiunea sanguină este menţinută prin antagonismul interstimulant între zona senzitivă tisulară (ZST) amfotropă cu predominenţă simpatică, care ridică proprietăţile fundamentale ale miocardului şi ale vaselor circulaţiei generale şi zonele senzitive endocardo-aortică şi sino-carotidiană (ZSE-A şi ZSS-C), amfotrope cu predominenţă parasimpatică, care

scad aceste proprietăţi. Este vorba, aşadar, de echilibrul între două forţe, ambele amfotrope cu predominenţă, dar cu o predominenţă inversă. În fiecare din aceste două forţe, avem de înregistrat un amfotropism cu predominenţă. Pe de altă parte, între amfotropismul cu predominenţă S al ZST şi amfotropismul P al ZSE-A şi ZSS-C, avem două forţe antagoniste cu stimulare reciprocă, care în stare normală prezintă o predominenţă de partea ZST (căci altfel ar rezulta un sistem mort), predominenţă care, în hipertonia circulatorie, se anulează din ce în ce mai mult, putînd să se transforme din antagonism, în sinergism.

Pe măsură ce RIR creşte, predominenţa excitatoare a ZST creşte şi predominenţa inhibitoare a ZSE-A şi ZSS-C scade, iar la un moment dat, predominenţa excitatoare a ZST creşte foarte mult şi predominenţa inhibitoare a ZSE-A şi ZSS-C se transformă în predominenţă excitatoare, ZST devenind sinergică cu ZSE-A şi ZSS-C.

Fără fenomenul de antagonism interstimulant descris de noi, nu am putea înţelege modificarea de predominenţă în producerea hipertoniei circulatorii, nici transformarea antagonismului în sinergism, în stadiile înaintate ale acestei afecţiuni.

Am descris o altă stare de sinergism în stările de şoc. Un exemplu interesant de sindrom de sinergism, opus sindromului sinergic hipertonic, este ceea ce am descris sub numele de sindrom sinergic hipotonic. In cursul şocului experimental am constatat că, prin scăderea RIR a fibrei circulatorii, aceeaşi doză de Adr care înainte de şoc era amf S (vasoconstrictoare) devine amf P (vasodilatatoare). Acelaşi fenomen l-am constatat prin excitarea simpaticului lombar înainte şi după şoc şi înregistrînd vasomotricitatea la nivelul capilarelor.

În şoc, RIR al vaselor este aşa de scăzut, încît o concentraţie de simpatină, care normal este amf S (vasoconstrictoare), devine amf P (vasodilatatoare) şi prin urmare, sinergică cu acţiunea amf P a adrenalinei.

Pentru a simplifica descrierea noastră, am vorbit de modificările RIR în hipertonia şi în hipotonia circulatorie, fără a aprofunda mecanismul acestor modificări. Creşterea RIR nu este datorită numai unei ridicări a reactivităţii pozitive (R+) ci, datorită stimulării reciproce, unei ridicări a R+ şi a R—, predominînd asupra R+. Scăderea RIR este de sigur rezultatul unei micşorări a R+ şi a R—, dar mai ales a R+.

Tot pentru a simplifica expunerea noastră, nu am vorbit decît de aparatul circulator. Dar, în realitate, întreg organismul este modificat şi în hipertonia circulatorie şi în hipotonia circulatorie (digestia, respiraţia, funcţiunea renală, funcţiunile metabolice etc.).

În amîndouă aceste sindroame — hipertonie şi hipotonie circulatorie — ne dăm seama de rolul fenomenului de antagonism interstimulant, fără de care

nu s-ar putea produce ceea ce am descris în 1948 sub numele de *sindrom de predominență* și *sindrom de sinergism.*

În anul 1948 am arătat că și hipertiroidismul este un sindrom de predominență și într-un grad mai înaintat, un sindrom de sinergism. Trimetem la

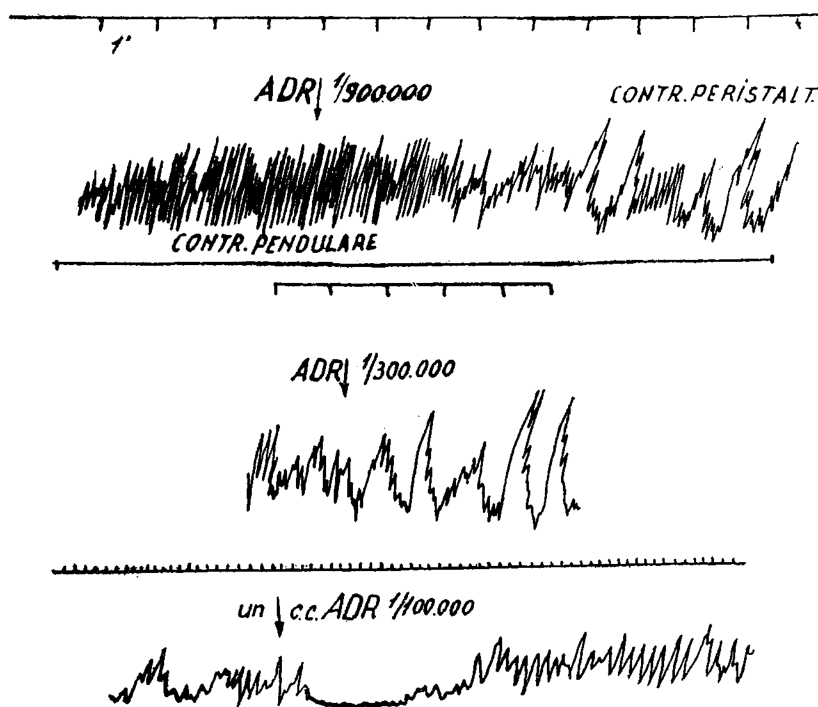


Fig. 12

publicațiile noastre anterioare, pentru explicația mecanismului de producere a fenomenelor.



În organismul normal, totul se reglează prin cele două mecanisme: *mecanismul echilibrant prin antagonismul interstimulant* și *mecanismul cortico-endocrino-efector.* Noi putem modifica ambele mecanisme prin atropină, care împiedecă acțiunea Ach, funcțiunile organelor terminale rămînînd principial sub influența Sy. Dacă injectăm intravenos, la un om normal, 1,5 mg atropină sulfurică, obținem același efect.

Principial, organismul rămîne sub influența unuia singur din cele două sisteme antagoniste. Simpatina rămîne exclusiv S-mim. Ea deslănțuie produce-

rea de acetilcolină, dar reactivitatea P-mim față de Ach a organelor terminale fiind suprimată prin acțiunea atropinei, amfomimetismul nu mai apare.

Prin aceasta, noi nu am transformat antagonismul interstimulant în antagonism adevărat, deoarece forța opusă forței S-mim este suprimată. Am su-

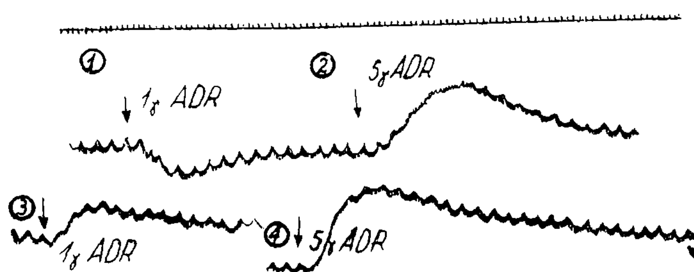


Fig. 13

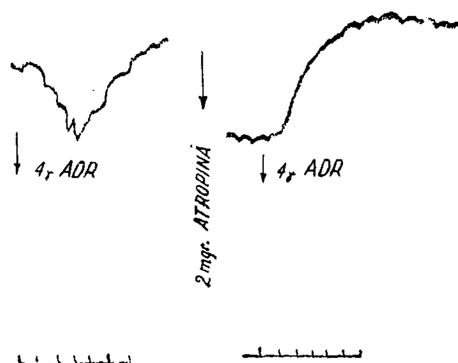


Fig. 14

primat pur şi simplu forța P-mim şi a rămas singură forța S-mim, fără forța antagonistă. Este vorba de o stare anormală, cu totul desechilibrată, care arată rolul echilibrant al antagonismului interstimulant.



Acest exemplu ne ajută să trecem la farmacodinamia nespecifică, care ne procură un număr important de fapte care demonstrează rolul fenomenului de antagonism interstimulant în organism.

Am dat mai sus exemplul atropinei care, împiedicînd acțiunea Ach, transformă fenomenul de antagonism interstimulant, bazat pe reciprocitatea antagonistă, într-un sistem unilateral, pur simpatomimetic, care reprezintă o

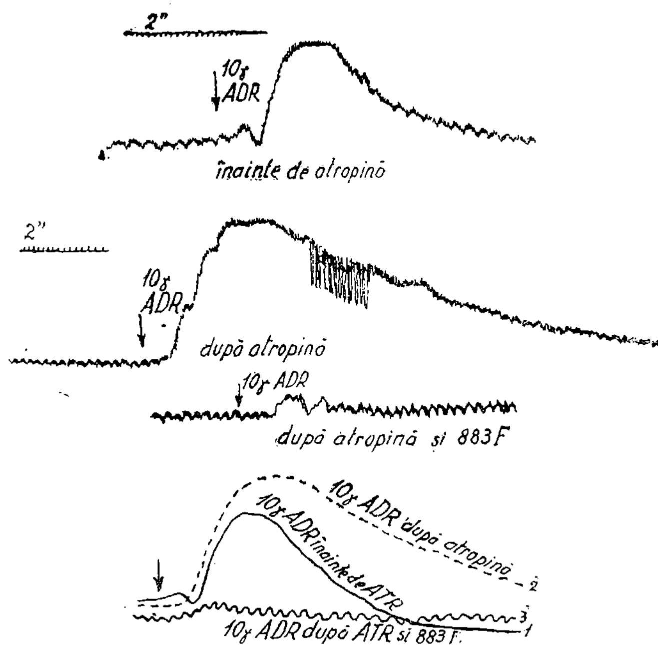

2"
10γ ADR
înainte de atropină
2"
10γ ADR
după atropină
10γ ADR
după atropină și 883F
10γ ADR după atropină
10γ ADR înainte de ATR
10γ ADR după ATR și 883 F.
2
3
1

Fig. 15

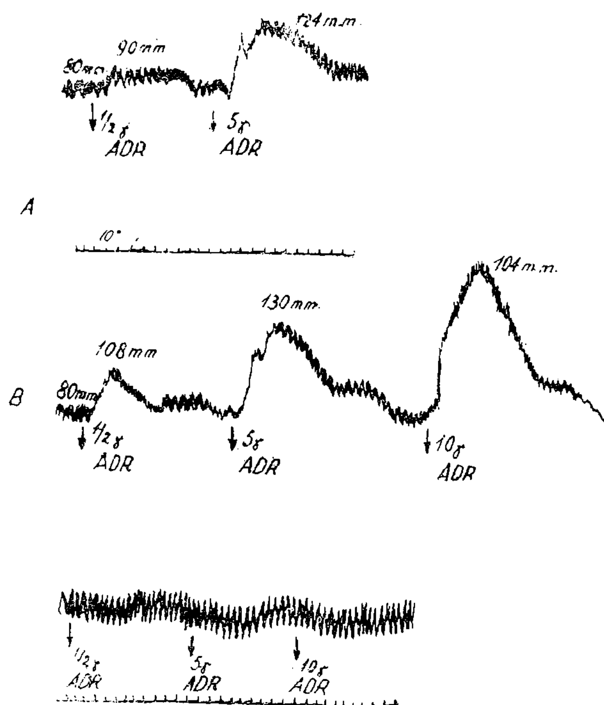

124 mm
90 mm
80 mm
1/2 γ ADR
5γ ADR
A
10"
104 m.m.
130 mm
108 mm
B
80mm
1/2 γ ADR
5γ ADR
10γ ADR
1/2 γ ADR
5γ ADR
10γ ADR

Fig. 16

stare de dezechilibrare completă a funcţiunilor organismului. Exemplul acţiunii atropinei arată cîtă importanţă are antagonismul interstimulant în echilibrarea funcţiunilor organismului întreg.

Atropina este un medicament frenator, care acţionează, după cum am văzut, unilateral. Vom lua acum exemplul medicamentelor digitalice (MD), care sînt medicamente activante şi care activează şi funcţiunea excitatoare şi funcţiunea inhibitoare, în tot organismul. Cercetările noastre au arătat că MD favorizează, pe toate organele terminale, atît acţiunea factorilor excitatori, cît şi acţiunea factorilor inhibitori, cu predominenţă asupra primilor. Nu face excepţie de la această regulă decît sistemul muscular embrionar al inimii, pe care MD favorizează mai mult acţiunea factorilor inhibitori decît pe aceea a factorilor excitatori.

Cercetările noastre au arătat că MD nu pot fi considerate ca *medicamente cardiace*, ci ca *medicamente tonice generale.*

Cu excepţia sistemului muscular embrionar al inimii, MD ridică reactivitatea în ambele sensuri (R+ şi R—), cu predominenţă R+. Fenomenul de antagonism interstimulant se intensifică la nivelul organului terminal. În plus, MD activează şi funcţiunile endocrine şi pe cele nervoase.

În acţiunea MD se menţine şi chiar se intensifică fenomenul de antagonism interstimulant, iar menţinerea echilibrului general al organismului în timpul tratamentului digitalic arată această acţiune dublă şi antagonistă, însoţită de fenomenul de stimulare reciprocă.

Acţiunea MD constituie un exemplu în plus pentru a susţine antagonismul interstimulant împotriva concepţiei antagonismului adevărat, în care o forţă tinde să anihileze forţa adversă.

V. PRINCIPIILE FARMACODINAMIEI NESPECIFICE

1. DETALII ASUPRA PRINCIPIILOR FARMACODINAMIEI NESPECIFICE

Cercetările noastre întreprinse între 1911 şi 1931 au stabilit o serie de fapte care ne-au făcut ca, în anul 1931 să susţinem că multe medicamente acţionează influenţînd factorii vegetativi naturali. Pe această cale, am afirmat noi în 1931, trebuie să cercetăm de cele mai multe ori efectele terapeutice. Iată faptele care ne-au condus atunci la această concepţie.

a) În farmacodinamia curentă, se consideră că medicamentele au o singură acţiune (acţiunea lor proprie) şi că diferenţa între dozele terapeutice şi dozele toxice este o simplă diferenţă de grad a aceleiaşi acţiuni;

b) Farmacodinamia clasică nu explică faptul că multe medicamente au o acţiune asemănătoare cu aceea a factorilor naturali;

c) Nu se explică mecanismul acţiunii inverse a dozelor mici şi a dozelor mari;

d) Nu se explică pentru ce pe unele organe, aceeaşi doză în acelaşi medicament, produce o excitaţie şi pe alte organe, o inhibiţie;

e) Nu se explică diferenţa de acţiune a aceleiaşi doze în acelaşi medicament asupra organului normal şi a organului patologic;

f) Descripţia clasică a sinergismului şi a antagonismului nu este fundată decît pe erori.

Se aplică în terapeutică medicamentele şi agenţii fizci pe baza cercetărilor farmacodinamiei curente, care nu este fiziologică şi nu induce în eroare.

Pentru aceste motive, terapeutica este în multe domenii cu totul empirică.

Punctele enumerate mai sus sînt clasificate de «*farmacodinamia nespecifică*».

Vom analiza acum în mod detailat principiile de bază ale farmacodinamiei nespecifice stabilită de noi în publicaţii anterioare şi care au fost numai enunţate într-un paragraf anterior.

1. Multe medicamente şi agenţi fizici au o *acţiune specifică*, care se exercită influenţînd factorii naturali care întreţin funcţiunile organis-

mului (ioni, mediatori chimici, fermenţi, hormoni, vitamine etc) şi care poate să fie aceeaşi pentru medicamente de constituţie chimică cu totul deosebită şi o *acţiune proprie* sau *specifică*, în general deosebită dela un medicament la altul. În orice doză, medicamentele şi agenţii fizici au cele

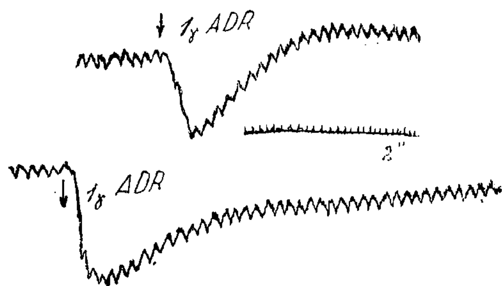


Fig. 17

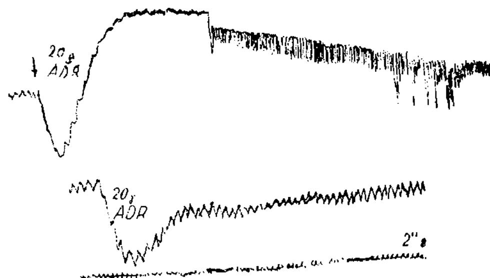


Fig. 18

două acţiuni. Dar în dozele terapeutice, predomină acţiunea nespecifică şi în dozele toxice, acţiunea specifică. Acţiunea terapeutică se bazează de multe ori pe acţiunea nespecifică, pe care trebuie prin urmare să o cunoaştem, pentru a face o terapeutică ştiinţifică.

Farmacodinamia nespecifică explică o serie de fapte care nu fuseseră explicate de farmacodinamia clasică. Or, fără cunoaşterea de producere a acestor fenomene, nu putem să ne servim de medicamente în medicina experimentală şi nu putem face o terapeutică ştiinţifică.

a) Dacă unele medicamente acţionează la fel ca factorii vegetativi naturali, este pentrucă ele acţionează prin intermediul acestora.

b) Dacă dozele mici acţionează invers decît dozele mari, este pentrucă medicamentele şi agenţii fizici acţionează prin factorii naturali, care şi ei produc efecte inverse în doze mici şi în doze mari.

c) Dacă medicamente de constituţie cu totul deosebită au o acţiune identică, este pentrucă ele acţionează influenţînd aceiaşi factori naturali.

d) Dacă efectele agenţilor terapeutici în stare patologică sînt deosebite de acelea ce se produc la organismul normal, este pentrucă ei acţionează prin factorii naturali, care şi ei, în stările patologice, acţionează diferit de felul cum reacţionează în stările normale.

Rezultă de aici că medicamentele şi agenţii fizici modifică mecanismul echilibrant prin forţe antagoniste, care este întreţinut prin factorii naturali.

Acţiunea medicamentelor urmează *teoria echilibrului funcţiunilor organismului* pe care o putem formula astfel: *funcţiunile normale sînt echilibrate prin forţe antagoniste, care se stimulează reciproc (dintre care una predomină asupra celeilalte) sau prin mecanisme analoage.*

Fenomenele patologice sînt rezultatul unui dezechilibru în acţiunea factorilor antagonişti interstimulanţi care reglează întreg organismul. Pe de altă parte, medicamentele provoacă în organism, ca şi factorii patogeni, un dezechilibru în acţiunea factorilor naturali antagonişti interstimulanţi. Scopul nostru în terapeutică este

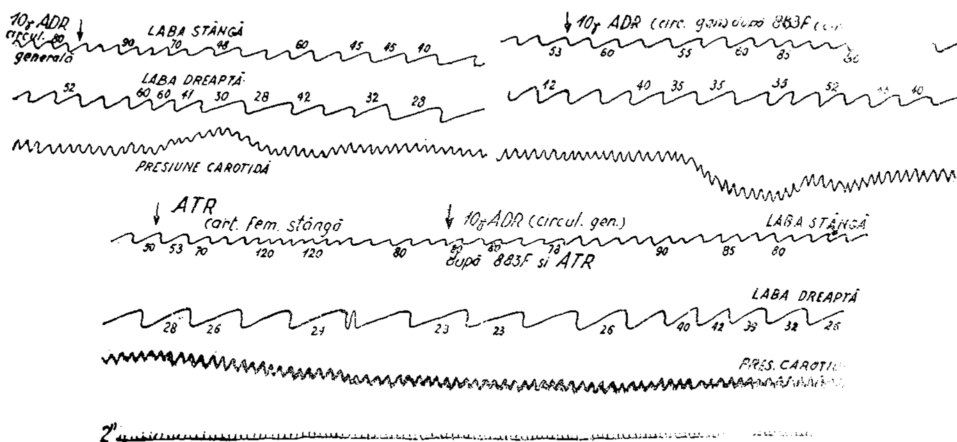


Fig. 19

acela de a utiliza acţiunea nespecifică a medicamentelor şi a agenţilor fizici, pentru a provoca printr-un agent terapeutic un dezechilibru între factorii antagonişti interstimulanţi de sens invers dezechilibrului produs de factorii care au provocat boala, în scopul restabilirii echilibrului normal.

Vom da un singur exemplu. O tahicardie sau o bradicardie sînt de obicei rezultatele unor modificări în raportul interreacţional al miocardului. În tahicardie, raportul interreacţional este ridicat, în bradicardie, el este scăzut. Ca şi factorii patogeni care au produs tahicardia sau bradicardia, medicamentele pot să producă tahicardie sau bradicardie, schimbînd raportul interreacţional. Astfel, atropina, într-o anumită doză, ridicînd RIR, provoacă tahicardie, iar ezerina, într-o anumită doză, micşorînd RIR, provoacă bradicardie. Medicamentele acţionează, prin urmare, ca şi factorii patogeni. Întrebuinţăm medicamentele cu intenţia de a ridica RIR în bradicardie şi de a scădea RIR în tahicardie. Întrebuinţăm, aşa dar, medicamente care produc un dezechilibru de sens invers dezechilibrului produs de factorii patogeni care provoacă boală.

2. Toate medicamentele acţionează asupra întregului mecanism circular amfotrop (mecanism cortico-endocrino-efector) şi prin urmare, asupra întregului organism. Farmacodinamia nespecifică ne arată că efectele terapeutice ale multor medicamente se explică prin influenţa lor asupra acţiunii factorilor naturali, care intervin în mecanismul de reglare a funcţiunilor întregului orga-

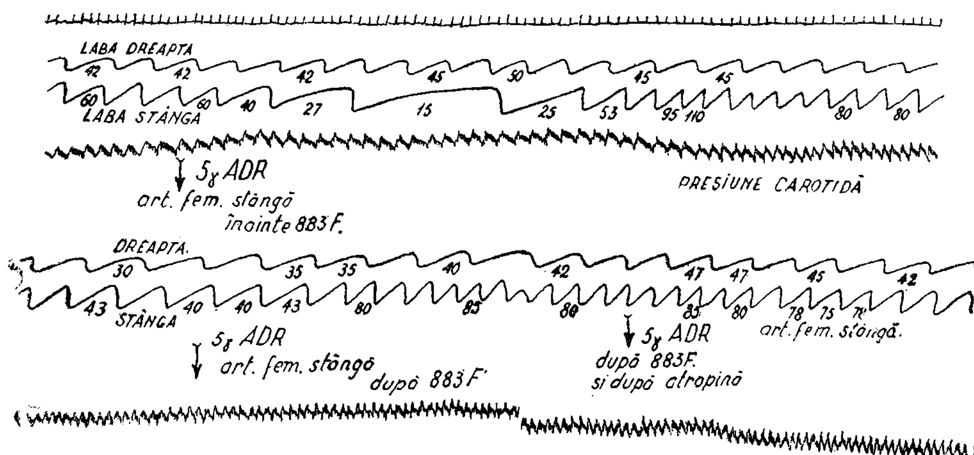


Fig. 20

nism, compus din ţesutul nervos, ţesutul endocrin şi ţesutul efector al organelor terminale. Cele trei acţiuni sînt interdependente.

Această concepţie schimbă complet cîmpul nostru de acţiune în terapeutică. În tratamentul digitalic de exemplu, avem interesul de a asocia stricnina, care măreşte reactivitatea scoarţei cerebrale şi în acest fel scoarţa întăreşte într-un anumit sens acţiunea digitalei pe miocard.

Acţiunea nespecifică a medicamentelor şi a agenţilor fizici *urmează în mod strict cele trei legi fundamentale care reglează funcţiunile organismului întreg: legea amfomecanismului, legea predominenţelor şi legea mecanismului circular.*

În rezumat, medicamentele influenţează, prin acţiunea lor nespecifică, atît *mecanismul cortico-endocrino-efector*, cît şi *mecanismul echilibrant prin forţe antagoniste.*

Vom da acum cîteva detalii asupra acţiunii nespecifice a medicamentelor.

1. Acţiunea nespecifică se exercită:

a) Crescînd sau scăzînd anumite reactivităţi ale celulei organului terminal şi favorizînd sau împiedicînd în acest fel acţiunea factorilor naturali;

b) Crescînd sau scăzînd reactivitatea neuronilor şi a celulelor endocrine, faţă de factorii naturali care îi influenţează;

c) Inactivînd fermenţii, ca de exemplu colinesteraza sau factorii adrenoxidanţi, şi favorizînd astfel acţiunea Ach sau Sy;

d) Provocînd liberarea de mediatori chimici (de exemplu: acţiunea acetilcolinergică a antigenelor);

De sigur că medicamentele şi agenţii fizici au şi alte acţiuni, ce ne sînt încă necunoscute.

2. Medicamentele, prin acţiunea lor nespecifică, influenţează acţiunea factorilor vegetativi naturali asupra tuturor celulelor organismului:

a) Asupra celulei efectoare a organului terminal influenţează acţiunea factorilor inhibitori sau a factorilor excitatori sau uneori, a ambelor categorii de factori, în aceste cazuri efectul depinzînd de predominenţă.

b) Asupra neuronilor (corp celular, prelungiri, terminaţii) şi a celulelor endocrine influenţează acţiunea mediatorilor chimici şi a ionilor care sînt stimulanţii naturali ai acestor celule;

3. Pe organul terminal medicamentele influenţează de multe ori mai mulţi factori vegetativi naturali şi efectul obţinut este produs de predominenţa de acţiune. Adeseori, medicamentul acţionează în acelaşi timp asupra a doi factori vegetativi antagonişti, şi efectul (excitator sau inhibitor) depinde de predominenţa acţiunii favorizante faţă de factorii vegetativi excitatori sau inhibitori. De aceea, nu este suficient să stabilim acţiunea nespecifică a unui medicament asupra unui singur factor, ci este indispensabil să vedem cum influenţează el toţi factorii antagonişti;

4. Efectul obţinut asupra unui organ terminal depinde de doză *(regula dozelor mici şi a dozelor mari)* şi de raportul interreacţional (regula raportului interreacţional). În acest fel, efectele medicamentelor se suprapun efectelor factorilor vegetativi naturali asupra cărora acţionează, care depind de aceleaşi reguli.

5. Acţiunea specifică este evidentă cu dozele mari, toxice. Ea împiedică acţiunea factorilor naturali.

Terminînd acest paragraf, insistăm asupra a trei puncte importante.

1. Termenul de *specific* pe care l-am întrebuinţat în desemnarea acţiunii medicamentelor, nu are nimic de a face cu termenul de specific antimicrobian, întrebuinţat de exemplu pentru desemnarea acţiunii chininei în malarie, sau a substanţelor arsenicale în sifilis. Înţelegem prin termenul « specific », *acţiunea proprie* a medicamentului, care este în general deosebită dela un medicament la altul.

2. Nu excludem existența de medicamente a căror acțiune terapeutică este datorită nu acțiunii nespecifice, ci acțiunii specifice și pe care le putem întrebuința în doze care nu dau efecte ireversibile. Nu toate medicamentele au o acțiune nespecifică.

3. Sub numele de medicamente se înțelege un număr enorm de substanțe și anume tot ceea ce putem noi întrebuința în tratamentul bolilor. Ele sînt grupate fără nicio ordine în tratatele de farmacodinamie, în care se adaugă pe fiecare zi ce trece alte substanțe, clasate nelogic. Farmacodinamia nespecifică se aplică la o bună parte dintre aceste substanțe întrebuințate în terapeutică și va fi nevoie de foarte mult timp pentru a întreprinde cercetările de farmacodinamie nespecifică asupra tuturor agenților terapeutici. Noi credem însă că trebuie să facem o revizuire a farmacodinamiei și a terapeuticii și să întrebuințăm medicamentele după ce le-am stabilit mecanismul de acțiune în stare normală și patologică. Or, pentru aceasta, trebue să ne bazăm pe principiile farmacodinamiei nespecifice, care explică pentru foarte multe medicamente, efectele lor terapeutice prin influența pe care ele o exercită asupra acțiunii factorilor naturali și care stabilește pentru prima dată o bază fiziologică farmacodinamiei. Va fi de sigur nevoie de mult timp pentru lichidarea trecutului neștiințific al farmacodinamiei și terapeuticii curente.

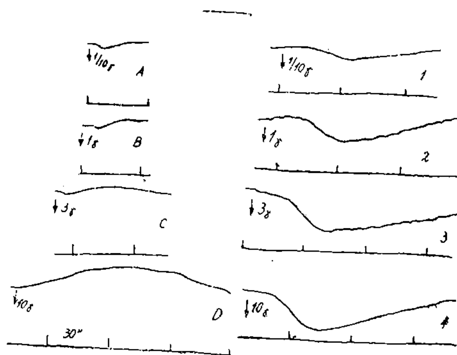


Fig. 21

4. În concepția noastră deosebim, ca și pentru medicamente, în acțiunea agenților fizici, o *acțiune nespecifică*, care se exercită prin influențarea acțiunii factorilor naturali care reglează funcțiunile organismului și care poate fi aceeași pentru agenți fizici deosebiți și o *acțiune specifică*, în general diferită dela un agent fizic la celălalt. Cercetările noastre asupra acțiunii nespecifice a agenților fizici sînt în curs.

5. Avem din ce în ce mai mult tendința de a înlocui termenul « *specific* » cu « *toxic* ». Am constatat în adevăr în ultimul timp că medicamentele produc asupra celulei fenomene ce nu le putem atribui decît toxicității lor.

În orice doză medicamentul are o acțiune nespecifică și una specifică, dar caracterele acțiunii specifice apar în dozele mari, care sînt toxice.

Pentru moment considerăm ca acțiune specifică (toxică) aceea caracterizată printr-o alterare a reactivității de altă formă decît aceea ce găsim în fenomenul de activare și în fenomenul de frenație care sînt efecte ale acțiunii nespecifice.

Hiporeactivitatea în fenomenul de frenaţie este *unilaterală*, lăsînd intactă acţiunea factorului antagonist, în timp ce hiporeactivitatea în acţiunea specifică (epuizare) este *bilaterală* şi este însoţită de fenomene care intră în grupul celor descrise de V. Vvedenski *(fenomene de egalizare, fenomen paradoxal de grad, fenomen paradoxal antagonist de sens, fenomen paradoxal sinergic de sens)*.

Aceste fenomene compun ceea ce am descris sub numele de *epuizare directă peralitică, epuizare transliminară în contracţiuni şi epuizare transliminară în paralizie post-contracturală.*

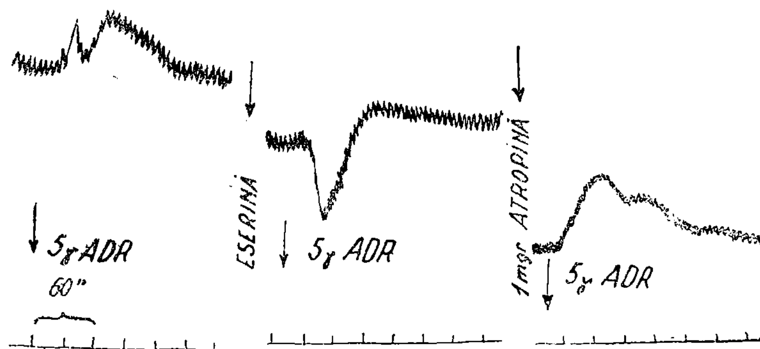


Fig. 22

Fenomenele de epuizare sînt singurele ce am constatat pînă acum în acţiunea specifică a medicamentului. Este posibil ca această acţiune să se manifeste şi prin alte fenomene.

Trimitem pentru detalii la capitolul anterior în care am tratat despre fenomenele care se produc în celulă în stare normală şi patologică.

2. MECANISMUL CORTICO-ENDOCRINO-EFECTOR ŞI MECANISMUL ECHILIBRANT PRIN FORŢE ANTAGONISTE ÎN ACŢIUNEA NESPECIFICĂ A MEDICAMENTELOR ÎN GENERAL. MECANISMUL CORTICO-ENDOCRINO-EFECTOR SINERGIC ŞI MECANISMUL CORTICO-ENDOCRINO-EFECTOR ANTAGONIST

Schema generală a mecanismului de reglare a funcţiunilor organismului arată *mecanismul cortico-endocrino-efector* care stabileşte interdependenţa dintre cele trei ţesuturi şi *mecanismul antagonismului interstimulant*, care stabileşte interdependenţa dintre factorii antagonişti.

Medicamentele acţionează asupra ambelor mecanisme.

În ce priveşte acţiunea lor pe mecanismul echilibrant, ea urmează cele trei legi fundamentale care reglează funcţiunile organismului : a) *legea amfome-*

canismului, cu *regula amfotropismului*, *regula amfofrenării* şi *regula reciprocităţii antagoniste*; b) *legea predominenţelor*, cu *regula dozelor mici şi a dozelor mari* şi *regula raportului interreacţional* şi c) *legea mecanismului circular.*

În ce priveşte acţiunea medicamentelor asupra *mecanismului cortico-endocrino-efector*, ea urmează trei reguli:

a) *regula interdependenţei de acţiune*, pe cele trei ţesuturi,

b) *regula predominanţei de acţiune*, pe anumite ţesuturi,

c) *regula sinergismului şi antagonismului* între două din cele trei acţiuni.

Ambele mecanisme sînt circulare: un factor influenţează un al doilea factor, care-l influenţează pe primul *(legea mecanismului circular).*

Vom da cîteva exemple:

1. Injectăm unui animal, intravenos, o doză suficientă de acetilcolină. Această substanţă modifică cele două mecanisme.

Ea modifică mecanismul echilibrant, urmînd legile menţionate mai sus. Ea modifică şi mecanismul cortico-endocrino-efector. Am descris în efectele acetilcolinei patru faze, dintre care nu ne interesează pentru moment decît primele două: *faza de şoc hipotensiv acetilcolinic* şi *faza de contraşoc neuro-adrenalinic.*

Dela început, Ach acţionează asupra celor trei ţesuturi. Dar în faza de şoc hipotensiv acetilcolinic, acţiunea ei predomină pe ţesutul efector al inimii şi al vaselor generale (de unde bradicardie şi hipotensiune), iar în faza de contraşoc neuro-adrenalinic, acţiunea sa predomină pe centrii nervoşi şi pe medulo-suprarenală (de unde, accelerarea ritmului şi deseori hipertensiune).

În această acţiune, Ach urmează *regula interdependenţei* şi *regula predominanţelor.*

Dar, pentru a simplifica expunerea noastră, nu am luat în considerare, în efectele pe ţesutul efector al organului terminal, decît acţiunea pe miocard şi pe vasele circulaţiei generale, care sînt organe Sy+Ach — şi la care acţiunea Ach pe ţesutul efector este inhibitoare. Ea acţionează însă pe organele ACH+ Sy— (intestin etc.) la care acţiunea Ach pe ţesutul efector este excitatoare.

Am spus că Ach injectată intravenos acţionează pe cele trei ţesuturi: excită ţesutul nervos şi ţesutul endocrin, inhibă organele Sy+Ach — şi excită organele Ach+ Sy —. Vom examina acum mecanismul cortico-endocrino-efector în efectele pe organele Sy+Ach— şi pe organele Ach+Sy —.

Pentru organele Sy+Ach —, acţiunea Ach pe ţesutul nervos şi endocrin este excitatoare şi pe ţesutul efector, inhibitoare; avem aşadar de a face cu un *mecanism cortico-endocrino-efector antagonist.*

Pentru organele Ach+ Sy —, acţiunea Ach pe ţesutul nervos şi endocrin este excitatoare şi pe ţesutul efector, tot excitatoare; avem aşadar de a face cu un *mecanism cortico-endocrino-efector sinergic.*

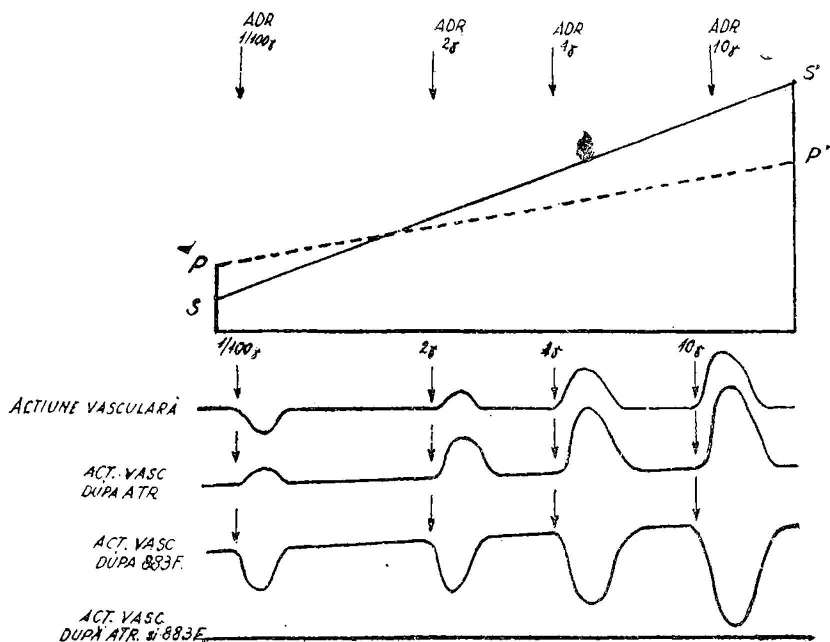

ADR 1/100γ
ADR 2γ
ADR 1γ
ADR 10γ
S'
P'
P
S
1/100γ
2γ
1γ
10γ
ACTIUNE VASCULARĂ
ACT. VASC DUPĂ ATR
ACT. VASC DUPĂ 883F.
ACT. VASC DUPĂ ATR. și 883F.

Fig. 23

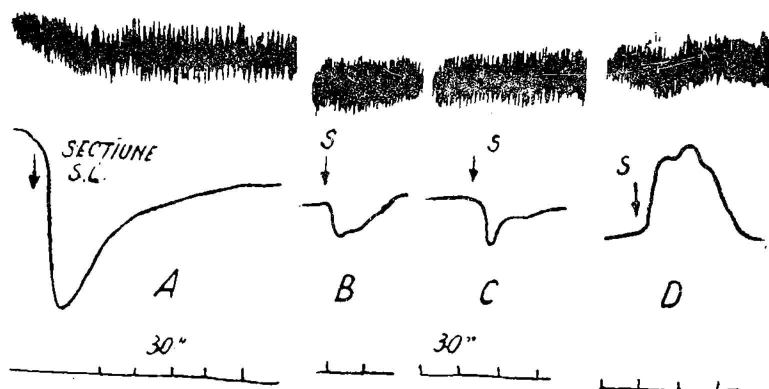

SECȚIUNE S.L.
S
S
S
A
B
C
D
30"
30"

Fig. 24

In această acțiune, Ach urmează *regula sinergismului* și *a antagonismului*. Exemplul dat aici poate servi în acțiunea multor factori naturali și în acțiunea multor medicamente.

2. Cercetările noastre au arătat că medicamentele digitalice au o *acțiune nespecifică* și o *acțiune specifică*. Ne vom ocupa aci numai de acțiunea nespecifică.

Prin acțiunea lor nespecifică, medicamentele digitalice favorizează pe toate organele terminale mai mult factorii excitatori decît factorii inhibitori, înafară de țesutul embrionar al inimii, la care acțiunea favorizantă predomină asupra factorilor inhibitori. Așadar, pe organele Ach+ Sy—, ca musculatura digestivă, urinară, uterină, bronhică, coronariană, musculatura voluntară, medicamentele digitalice favorizează mai mult factorii excitatori (Ach și K) decît factorii inhibitori (Sy și Ca); pe organele Sy+Ach—, și anume pe miocard și pe vasele circulației generale, medicamentele digitalice favorizează mai mult acțiunea factorilor excitatori (Sy și Ca), decît a factorilor inhibitori (Ach și K) înafară de țesutul embrionar al inimii, pe care medicamentele digitalice favorizează mai mult factorii inhibitori (Ach și K) decît factorii excitatori (Sy și Ca).

Cercetările noastre au arătat de asemenea că, pe țesutul nervos și pe țesutul endocrin, medicamentele digitalice favorizează acțiunea Ach, factor stimulant al acestor țesuturi. Aceste cercetări, publicate în 1943 și în anii următori, au arătat, după cum am spus mai sus, că medicamentele digitalice nu sînt medicamente cardiace, ci *medicamente generale* și că, prin urmare, în acțiunea cardiovasculară, efectele medicamentelor digitalice pe țesutul efector al miocardului și al vaselor sînt nu numai rezultatul acțiunii directe pe acest țesut, ci și rezultatul acțiunii lor pe sistemul nervos și pe sistemul endocrin, care reglează țesutul efector.

Iată, după cercetările noastre, *mecanismul cortico-endocrino-efector* în acțiunea medicamentelor digitalice.

Pentru a simplifica expunerea noastră, vom studia mai întîi mecanismul efectelor produse de o *doză terapeutică de digitală* asupra unei singure proprietăți a miocardului, *contractilitatea*.

Digitala acționează asupra contractilității miocardului prin acțiunea sa directă (miocardică) și indirect, prin sistemul nervos și prin sistemul endocrin.

Prin acțiunea sa directă asupra fibrei adulte a miocardului, digitala, favorizînd mai mult acțiunea Sy și Ca (care sînt factori excitatori) decît acțiunea Ach și K (care sînt factori inhibitori) mărește contractilitatea. În același timp, favorizînd acțiunea Ach asupra adrenalinosecreției și acțiunea Ach asupra centrilor care influențează și ei adrenalinosecreția, se adaugă efectul neuroendocrin la efectul direct în creșterea contractilității. Intervine cu siguranță și acțiunea digitalei asupra altor glande endocrine, pe care noi nu le-am studiat.

Fenomenele descrise aici constituie ceea ce am denumit *mecanism cortico-endocrino-efector sinergic.*

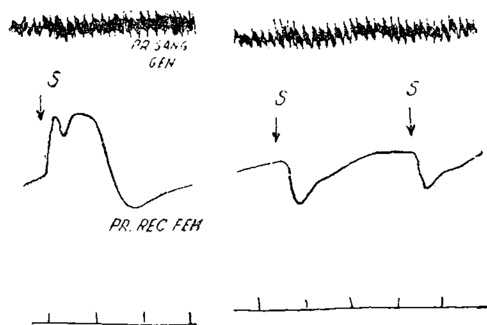


Fig. 25

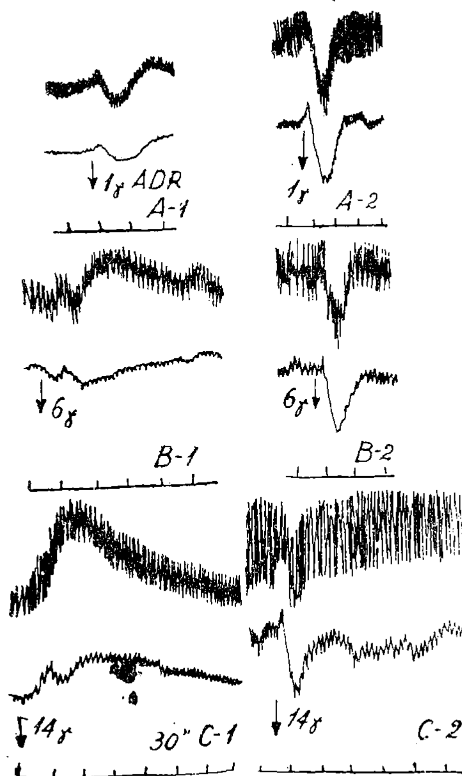


Fig. 26

În adevăr, acțiunea directă asupra țesutului efector și acțiunii pe țesutul nervos și pe țesutul cromafin dau efecte de acelaş sens.

Vom lua acum exemplul acțiunii digitalei asupra țesutului embrionar al inimii, pe care acest medicament favorizează mai mult factorii inhibitori (Ach şi K) decît factorii excitatori (Sy şi Ca). Prin acțiunea sa directă asupra nodului sino-auricular şi asupra fasciculului lui His, digitala are o acțiune cronodromotropă negativă. Dar prin acțiunea sa neuro-endocrină, efectul cronodromotrop negativ, rezultat al acțiunii medicamentelor digitalice pe fasciculul embrionar, tinde să fie corectat de un efect cronodromotrop pozitiv. Avem de a face aici cu ceea ce am denumit *mecanism cortico-endocrino-efector antagonist.*

În adevăr, pe cînd prin acțiunea directă pe țesutul embrionar ai inimii, se produce inhibiție, prin acțiunea excitatoare asupra centrilor care măresc şi adrenalinosecreția, se produce o excitație a automaticității şi conductibilității.

Dacă examinăm acum efectele digitalei asupra întregului miocard, ne dăm seama că, pe miocardul adult şi miocardul embrionar, avem de considerat două mecanisme neuro-endocrino-efectoare deosebite. În acest fel, noi trebuie să cercetăm mecanismul acțiunii batmotonoinotrope pozitive și cronodromotrope

negative, care explică ridicarea forței cardiace şi rărirea ritmului care trebuie să se găsească într-un raport armonios pentru a obține bune efecte terapeutice în insuficiența miocardică.

Mecanismul cortico-endocrino-efector în acțiunea digitalei este însoțit de fenomenele produse prin mecanismul de echilibrare: modificările în proprietățile fundamentale ale miocardului sînt rezultatul acestui mecanism.

În publicații ulterioare, vom arăta că acest mod de studiu corectează numeroase greşeli comise în farmacodinamia clasică şi în interpretarea acțiunii terapeutice a digitalei. Acest mod de a cerceta ne-a dus la noi metode terapeutice, bazate pe asocierea a diferite medicamente cu medicamentele digita-

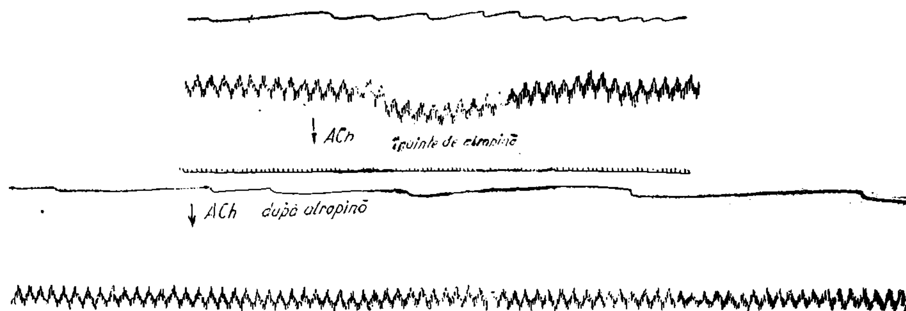


Fig. 27

lice, metodă care poate corecta acțiunea viciată a acestor medicamente, pe care o constatăm deseori în terapeutică.

3. Cercetările noastre au arătat că asupra țesutului efector al organelor terminale, atropina are două acțiuni: o *acțiune antiacetilcolinolitică* (prin inactivarea colinesterazei), care favorizează acțiunea Ach şi o *acțiune parasimpatofrenatoare* (prin micşorarea reactivității P-mim față de Ach a țesutului efector) care împiedică acțiunea Ach. În doză mică, predomină prima acțiune şi în doză mare, a doua. Astfel se explică fenomenul semnalat de noi în 1912 asupra inimii şi în 1921 asupra vaselor, esofagului, stomacului, intestinului şi musculaturii voluntare: dozele mici de atropină răresc ritmul şi micşorează presiunea sanguină, excită esofagul, stomacul, intestinul şi ridică tonusul musculaturii voluntare, în timp ce dozele mari, accelerează bătăile inimii şi ridică presiunea sanguină, inhibă esofagul, stomacul şi intestinul şi scad tonusul musculaturii voluntare.

Regulă generală: dozele mici de atropină excită organele Ach+ Sy— şi inhibă organele Sy+ Ach— şi dozele mari, inhibă organele Ach+ Sy— şi excită organele Sy+ Ach —.

Între dozele mici şi dozele mari, se găseşte un *punct neutru*, care corespunde unei doze cu cele două acțiuni egale.

Punctul neutru pentru omul normal se găseşte în jurul a 2/10 mg atropină sulfurică în injecţie intravenoasă.

Cercetările noastre au arătat, pe de altă parte, că atropina nu are asupra ţesutului nervos şi a ţesutului endocrin decît *acţiune antiacetilcolinolitică*, inactivînd colinesteraza şi *favorizînd astfel acţiunea Ach.* Aceste ţesuturi sînt excitate de atropină.

Injectăm o doză de 1—1, 5 mg atropină sulfurică la om. Cu această doză pe organul terminal, acţiunea care împiedică Ach (parasimpatofrenatoare) întrece acţiunea care o favorizează (antiacetilcolinolitică). Dar acţiunea atropinei se exercită simultan asupra ţesutului efector al organelor terminale, asupra ţesutului nervos şi a ţesutului endocrin.

Vom examina efectele atropinei pe automatismul inimii. Ritmul inimii se accelerează. Acest fenomen este datorit pe de o parte acţiunii predominent parasimpatofrenatoare pe nodul sino-auricular a acestei doze de atropină care împiedecă acţiunea Ach, la care se adaugă acţiunea excitantă a atropinei pe sistemul nervos şi pe sistemul endocrin. Este vorba, aşa dar, de un *mecanism cortico-endocrino-efector sinergic.*

Să examinăm însă (cum am făcut-o cu metoda noastră viscerografică pe om) acţiunea atropinei injectată intravenos şi culegînd efectele pe organele terminale Ach+ Sy—, ca de exemplu musculatura digestivă. Atropina în această doză, prin acţiunea sa parasimpatofrenatoare directă (terminală) împiedică acţiunea excitatoare a Ach şi produce inhibiţie; prin acţiunea sa excitatoare asupra ţesutului nervos se produce un fenomen de excitaţie gastrică, antagonist fenomenului de inhibiţie produs prin acţiunea sa directă, iar prin acţiunea sa adrenalinosecretoare, se produce asupra musculaturii digestive un fenomen de inhibiţie (prin adrenalină) care se adaugă la fenomenul de inhibiţie produs prin acţiunea parasimpatofrenatoare directă a Ach asupra celulei efectoare.

Avem aşa dar, în ce priveşte intestinul, un *mecanism cortico-efector antagonist* şi *endocrino-efector-sinergic.*

Există însă totdeauna o *predominenţă* în acţiunea asupra unui anumit ţesut, asupra căreia vom reveni într-un paragraf ulterior.

Am dat mai sus exemple de acţiune a medicamentelor introduse în organism şi care acţionează prin urmare în acelaşi timp pe sistemul nervos, sistemul endocrin şi sistemul efector al organelor terminale. Vom da acum două exemple (punctele 4 şi 5) de acţiune asupra întregului organism a unui medicament aplicat local.

Orice factor ar acţiona asupra organismului şi oriunde ar acţiona, influenţează în acelaşi timp mecanismul neuro-endocrino-efector şi mecanismul de echilibrare. Un mecanism este dependent de celălalt.

Un factor patogen sau un medicament poate acţiona pe un punct oarecare, al mecanismului neuro-endocrino-efector sau simultan, pe ţesutul nervos, ţesutul endocrin şi ţesutul efector al organelor terminale.

În ambele cazuri, acţiunea asupra unuia dintre ţesuturi este interdependentă cu acţiunea asupra celorlalte două.

Un factor care acţionează asupra ţesutului nervos influenţează pe căile eficiente ţesutul efector al organelor terminale şi pe căile neuro-activante, ţesutul endocrin, care la rîndul său acţionează asupra ţesutului nervos şi asupra ţesutului efector al organelor terminale. Orice factor care acţionează asupra glandelor influenţează prin hormoni şi organele terminale şi ţesutul nervos. Orice factor care acţionează asupra ţesutului efector al organelor terminale influenţează pe cale centripetă ţesutul nervos şi apoi, pe căile eficiente şi pe căile neuro-hormonale, ţesutul endocrin şi ţesutul efector al organelor terminale. Dar în acelaşi timp, şi mecanismul de echilibrare a forţelor antagoniste este modificat.

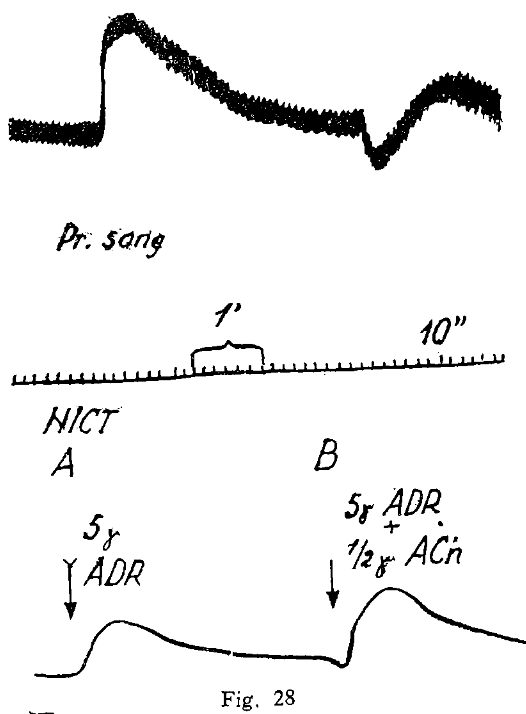


Fig. 28

4. Aplicăm pe scoarţa cerebrală stricnină care, inactivînd colinesteraza, favorizează acţiunea Ach, care excită centrii corticali.

Excitaţia corticală astfel produsă provoacă pe cale nervoasă un efect amfotrop cu predominenţă excitatoare şi de altă parte, pe cale neuro-hormonală, o excitaţie a întregului sistem endocrin, care influenţează RIR al organelor terminale şi în acelaşi timp, influenţează centrii. În sfîrşit, produsele metabolice născute în exces în ţesutul efector care este în hiperfuncţiune influenţează pe cale reflexă şi pe cale sanguină, atît centrii, cît şi organele endocrine.

Aşadar, această excitaţie produsă într-un punct influenţează întreg mecanismul neuro-endocrino-efector. În adevăr, excitaţia corticală provoacă un efect amfotrop cu predominenţă excitatoare pe cale nervoasă şi pe cale neuro-hormonală; între altele, prin hipersecreţia de adrenalină, produce un dezechilibru funcţional în organele terminale, tahicardie, hipertensiune etc.

5. Introducem pe cale intraaortică, deasupra arterelor suprarenale, acetilcolină sau clorură de potasiu, care excită secreția suprarenală. Adrenalina în exces influențează centrii şi toate organele terminale care, pe cale centripetă, influențează centrii şi prin aceştia, glandele endocrine şi organele terminale. Aşa dar, întreg mecanismul neuro-endocrino-efector este turburat, deoarece adrenalina produce tahicardie, hipertensiune, inhibiția tubului digestiv etc.

3. DIFERITELE PĂRȚI CONSTITUTIVE ALE SISTEMULUI NERVOS ASUPRA CĂRORA ACȚIONEAZĂ MEDICAMENTELE

Am spus că mediatorii chimici, ionii, hormonii şi vitaminele acționează asupra țesutului efector al organelor terminale, asupra țesutului endocrin şi asupra sistemului nervos. Medicamentele influențînd acțiunea factorilor naturali, acționează asupra tuturor acestor țesuturi.

Vom insista aici asupra unui punct important. Credem că neuronul, pe toată întinderea sa (corp celular, prelungiri, terminații), este pretutindeni excitat sau frenat de aceleaşi substanțe. De aceea, cînd lucrăm pe organul terminal, ca de exemplu pe ileon, efectele ce se produc sînt rezultatul influenței medicamentelor asupra acțiunii ionilor şi mediatorilor chimici pe celula efectoare, pe terminațiile centrifuge şi centripete şi pe sistemul intraneuronal.

4. ÎNCERCARE DE CLASIFICARE A MEDICAMENTELOR PE BAZA FARMACODINAMIEI NESPECIFICE

Clasificarea medicamentelor pe care o găsim în tratatele clasice nu are nici o bază ştiințifică şi de aceea, fiecare tratat adoptă o altă clasificare. Vom examina pe rînd capitolele unui tratat de farmacodinamie considerat clasic.

Primul capitol studiază narcoticele, considerîndu-le ca medicamente care acționează numai asupra centrilor. Dar multe narcotice acționează şi asupra organelor terminale şi asupra glandelor endocrine şi ceea ce leagă acțiunea lor pe cele trei feluri de organe este în parte influența pe care o exercită față de factorii naturali.

Într-un al doilea capitol, se studiază anestezicele locale, luîndu-se în considerare acțiunea pur anestezică în care noi nu ştim dacă este vorba de o acțiune numai specifică sau şi de o acțiune față de histamină, care joacă un rol foarte important în funcțiunile senzitive. În orice caz, nu se studiază acțiunea anestezicelor locale față de organul terminal, care are o foarte mare importanță şi care a dat loc la întrebuințarea novocainei pe o scară foarte întinsă în terapeutică, metodă care însă pînă acum este cu totul empirică, deoarece autorii care au întrebuințat-o nu au studiat acțiunea nespecifică a acestor medicamente. Pe de altă parte, substanțele denumite anestezice locale au şi acțiuni asupra centrilor.

Un alt capitol studiază medicamentele moderatoare ale reflexelor, ca şi cum hipnoticele şi anestezicele locale nu ar modifica reflexele.

Un alt capitol se ocupă de paralizanţii centrilor nervoşi bulbo-spinali. Dar aceste substanţe au acţiune nu numai asupra centrilor dar şi asupra periferiei.

Într-un alt capitol se studiază paralizanţii extremităţilor nervoase parasimpatice şi simpatice, cînd în realitate, efectele obţinute sînt datorite influenţei medicamentelor asupra acţiunii factorilor naturali.

Într-un alt capitol se studiază medicamentele paralizante ganglionare simpatice şi parasimpatice, ca şi cum aceste medicamente ar avea o acţiune asupra celulelor vegetative şi nu şi asupra celulelor somatice, concepţie cu totul gre-

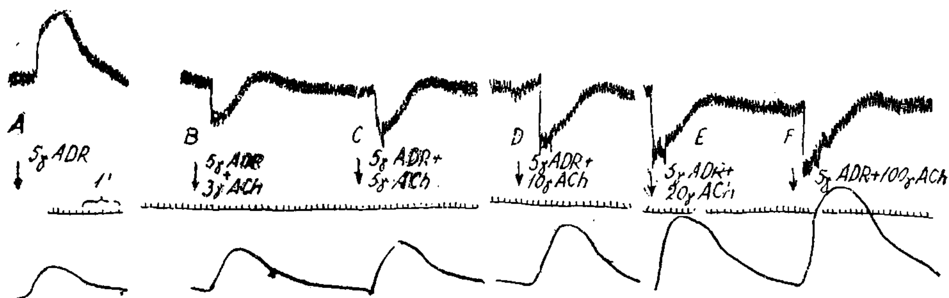


Fig. 29

şită, şi nu ar avea o acţiune şi asupra ţesutului efector al organelor terminale şi asupra glandelor endocrine.

Un alt capitol studiază substanţele curarizante, un altul excitanţii sistemului nervos central, un altul excitanţii terminaţiilor nervoase vegetative. Se studiază apoi medicamentele modificatoare ale temperaturii, medicamentele antiinflamatoare, medicamentele care acţionează în special pe inimă, medicamentele vasoconstrictoare şi vasodilatatoare, ca şi cum nu ar exista niciun fel de legătură între mecanismul de acţiune al medicamentelor care acţionează asupra vaselor, asupra inimii, asupra altor organe sau asupra temperaturii.

Un capitol aparte este destinat diureticelor, fără să se studieze însă acţiunea lor asupra factorilor naturali care asigură diureza şi asupra întregului organism. Un alt capitol se ocupă de substanţele hipoglicemiante, altul de metalele alcaline şi alcalinoteroase. Capitole aparte sînt destinate modificărilor presiunii tubului digestiv, activităţii centrilor respiratori, pielei etc.

Vedem din această enumerare că autorii nu au niciun criteriu în stabilirea capitolelor şi nu se reţine nimic din citirea unui tratat de farmacodinamie clasică. Autorii unor asemenea tratate nu arată că au o concepţie în mecanismul de acţiune a medicamentelor.

Studiul pe baza principiilor farmacodinamiei nespecifice a numeroase medicamente ne-a determinat să descriem *medicamente activante* şi *medicamente frenatoare* şi *medicamente în acelaşi timp activante şi frenatoare*. Este o primă clasificare pe care o propunem, cu totul provizorie, care va trebui să fie mai tîrziu corectată şi precizată.

Medicamentele activante sînt medicamente care activează funcţiunile organelor, mărind diferitele forme de reactivitate (pozitivă şi negativă) a organelor terminale, a celulei nervoase şi a celulei endocrine faţă de factorii naturali şi care fac astfel ca aceşti factori să producă efecte mai intense.

Medicamentele activante mai pot acţiona şi într-un al doilea mod: inactivînd colinesteraza şi factorii adrenoxidanţi şi favorizînd astfel acţiunea Ach, Adr şi Sy.

În sfîrşit, există medicamente activante care acţionează provocînd liberarea de factori eficienţi ca de exemplu antigenele (care pot fi întrebuinţate ca agenţi terapeutici şi de care în orice caz trebuie să ţinem seama în terapeutică) şi care acţionează provocînd liberarea de Ach (acţiunea acetilcolinergică a antigenelor). Este posibil ca în acelaşi timp să se producă o intervenţie a ionului K.

Am spus într-un paragraf anterior că pe organul terminal, atît fenomenul de excitaţie, cît şi fenomenul de inhibiţie sînt fenomene active. Înţelegem prin medicamente activante, acele medicamente care activează fie excitaţia fie inhibiţia. În primul caz, ele cresc funcţiunile celulei şi în al doilea caz, le scad. Aşa dar, medicament activant este şi acela care măreşte funcţiunea şi acela care o micşorează, în primul caz *activînd fenomenul (activ) de excitaţie* şi în al doilea caz *activînd fenomenul (activ) de inhibiţie*.

Interesant este faptul constatat pînă acum de noi că medicamentele activante, ca de exemplu medicamentele digitalice (MD), măresc atît reactivitatea pozitivă cît şi reactivitatea negativă, cu predominenţă într-un sens sau în altul. Ele activează prin urmare atît fenomenul de excitaţie cît şi fenomenul de inhibiţie, *predominînd* într-un sens sau în altul. Am arătat că în doză terapeutică, MD cresc pe toate organele terminale atît R+ cât şi R—, acţiunea lor predominînd asupra R + pe toate organele terminale, afară de ţesutul embrionar al inimii, pe care predominenţa este în favoarea R—. Aşa dar, MD au pe toate organele terminale un efect activant dublu, dar cu predominenţă excitatoare, afară de sistemul embrionar al inimii, unde ele au un efect cu predominenţă inhibitoare.

MD sînt aşa dar, în doză terapeutică, *medicamente activante excitatoare* pe toate organele terminale, afară de sistemul embrionar al inimii, pe care ele sînt *medicamente activante inhibitoare*. De aici efectul cronodromotrop negativ şi batmotonoinotrop pozitiv al MD în dozele terapeutice. MD au o acţiune activantă şi pe glandele endocrine şi pe ţesutul nervos.

Dozele subterapeutice au un efect invers: ele sînt *medicamente activante inhibitoare* pe miocardul adult şi *medicamente activante excitatoare* pe ţesutul embrionar, de unde rezultă efectul cronodromotrop pozitiv şi batmotonoinotrop negativ al dozelor subterapeutice.

Am spus că în concepţia noastră, nu credem că celula endocrină ar fi supusă la două fenomene opuse, unul de excitaţie şi altul de inhibiţie, ci numai la fenomenul de excitaţie; că factorii stimulanţi principali sînt acetilcolina şi ionul K; că reactivitatea este reglată de hormoni şi vitamine.

Dacă această ipoteză este exactă, medicamentele activante nu pot fi, pe celula endocrină, decât *medicamente activante excitatoare*. Sîntem în curs de a cerceta acţiunea MD faţă de hormoni şi vitamine şi influenţa acestora asupra acţiunii hormonilor şi vitaminelor.

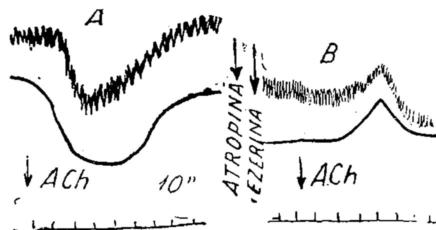


Fig. 30

Pe neuron, se admite existenţa de fenomene excitatoare, şi de fenomene inhibitoare, ambele active. Cercetările noastre nu sînt suficient de aprofundate pentru ca să ne putem pronunţa asupra mecanismului acţiunii medicamentelor pe celula nervoasă în raport cu factorii săi stimulanţi naturali. Rezultatele obţinute pînă acum ne fac să credem că unele medicamente *(activante)* favorizează şi altele *(frenatoare)* împiedică acţiunea factorilor stimulanţi naturali.

Două sînt erorile importante care se comit în tratatele de farmacodinamie şi care se reproduc de altfel în multe publicaţii moderne.

1. Nu se studiază acţiunea medicamentelor pe bază fiziologică, deoarece nu se cercetează influenţa lor asupra acţiunii factorilor naturali, care în stare fiziologică reglează organismul.

2. Farmacodinamia curentă ignorează faptul că un medicament introdus în organism, acţionează asupra tuturor părţilor sale constituente: organe terminale, neuroni şi celula endocrină. De aceea, farmacodinamia clasică înşeală fiziologia în cercetările ce se fac asupra funcţiunilor organelor cu diferite medicamente şi înşeală şi terapeutica, deoarece cunoştinţele de farmacodinamie aplicate în tratamentul bolilor, departe de a ne ajuta, ne induc în eroare.

Din fericire, bunii practicieni uită tot ce au învăţat la cursurile de farmacodinamie.

În ceea ce priveşte erorile ce se pot face în fiziologie, s-a spus cu drept cuvînt că « farmacologia este ocupaţia minoră a fiziologilor ». Ea nu mai este o ocupaţie minoră dacă studiem acţiunea medicamentelor şi a agenţilor fizici pe bază

fiziologică, adică cercetînd influența lor asupra acțiunii factorilor naturali care reglează funcțiunile organismului.

Putem afirma că în stadiul actual al farmacodinamiei, singura clasificație utilă ar fi o enumerare a medicamentelor după alfabet, ceea ce ar avea avantajul de a putea lua cunoștință în cercetările noastre de rezultatele pe pînă acum și nu ne va induce în eroare, considerîndu-se medicamentele ca avînd o acțiune electivă, unele asupra presiunii sanguine, altele asupra inimii, altele asupra tubului digestiv, altele asupra uterului sau pielei, altele asupra neuronilor vegetativi și altele asupra neuronilor somatici etc.

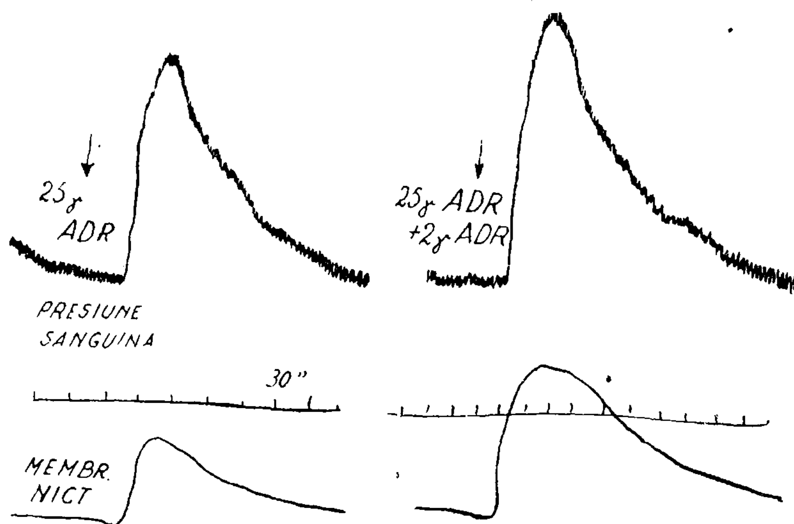


Fig. 31

Există de sigur variații în acțiunea medicamentelor asupra unora sau a altor organe, dar trebuie să admitem că în general, medicamentele acționează asupra întregului ogranism, asupra tuturor părților sale constitutive, bineînțeles dacă introducerea lor în organism le pune în contact cu toate aceste țesuturi.

Dar, de sigur, sînt medicamente care au o acțiune aparte, ca sulfamidele, penicilina, medicamentele cu acțiune asupra organelor hematopoietice, al căror studiu a fost făcut perfect științific. Va rămîne ca în studiul acestor medicamente să cercetăm și acțiunea proprie și acțiunea nespecifică, adică influența lor asupra acțiunii factorilor naturali, pentru a ne da seama dacă, în afara acțiunii lor speciale, nu se adaugă în efectele terapeutice sau în accidentele ce se produc, acțiunea nespecifică. Din cercetările pe care le-am făcut până acum cu antibioticele, acțiunea lor așa de rapidă și slaba lor acțiune nespecifică pe care am constatat-o, ne-au condus la concluzia că efectele lor terapeutice nu au nimic de a face cu farmacodinamia nespecifică. Noi cercetări sînt în curs.

În farmacodinamia nespecifică, avem încă enorm de mult de lucru şi sîntem departe de a propune o clasificare, chiar provizorie, în care să se cuprindă numeroase medicamente.

În ce priveşte hormonii şi vitaminele, ele intră în concepţia noastră asupra acţiunii nespecifice şi urmează, aşadar, principiile farmacodinamiei nespecifice. Am descris, în adevăr, atît pentru hormoni, cît şi pentru vitamine, o acţiune proprie sau specifică, care este diferită dela un hormon sau vitamină la un alt hormon sau vitamină şi o acţiune nespecifică, care poate fi aceeaşi pentru hormon sau vitamine, cu totul deosebită de acţiunea proprie, şi care se exercită influenţînd acţiunea factorilor naturali.

Pentru a nu da decît un exemplu, vitamina C şi vitamina H' s-au arătat în cercetările noastre ca medicamente activante, în timp ce acţiunea lor proprie sau specifică este cu totul diferită pentru una şi pentru cealaltă.

Vitaminele şi hormonii, prin acţiunea lor nespecifică, acţionează modificînd reactivităţile organelor. De altfel, în concepţia noastră, ele constituie factorii reactivanţi ai organelor.

Medicamentele frenatoare sînt acelea care micşorează diferitele forme de reactivitate a celulelor efectoare ale organului terminal şi care fac aceste celule mai puţin sensibile la acţiunea factorilor eficienţi, micşorînd efectele pe care aceştia le produc. Ele modifică şi reactivitatea celulei endocrine şi nervoase.

Deosebim mai multe acţiuni frenatoare:

a) *Acţiunea simpatofrenatoare faţă de adrenalină şi simpatină* (S-fren-Sy): prin această acţiune, medicamentul micşorează reactivitatea S-mim a celule efectoare a organului terminal, faţă de acţiunea S-mim a adrenalinei (simpatinei) şi împiedecă acţiunea adrenalinei şi a simpatinei.

b) *Acţiunea simpatofrenatoare faţă de ionul Ca* (S-fren-Ca): prin această acţiune, medicamentul micşorează reactivitatea S-mim faţă de ionul Ca (RS-mim-Ca) şi împiedică acţiunea ionului Ca.

c) *Acţiunea parasimpatofrenatoare faţă de acetilcolină.* P-fren-Ach): prin această acţiune medicamentul scade reactivitatea P-mim a celulei efectoare a organului terminal faţă de acţiunea P-mim a acetilcolinei şi împiedecă acţiunea acetilcolinei.

d) *Acţiunea parasimpatofrenatoare faţă de* K (P-fren-K): prin această acţiune, medicamentul scade reactivitatea P-mim faţă de ionul K (RP-mim-K) şi impiedică acţiunea ionului K.

e) *Acţiunea histaminofrenatoare* (H-fren): prin această acţiune, medicamentul scade reactivitatea faţă de histamină şi împiedică acţiunea acestei substanţe.

Nu am studiat încă suficient substanţele frenatoare faţă de modificările ce se produc în funcţiunile organului sub influenţa variaţiei echilibrului acido-bazic.

Unele medicamente posedă o acţiune frenatoare faţă de factorii stimulanţi ai celulei endocrine şi ai neuronului.

Dar acţiunea medicamentelor poate fi mult mai complexă. Am găsit medicamente care sînt în acelaşi timp activante şi frenatoare.

a) Într-o primă categorie de medicamente din acest grup, cele două acţiuni nu se referă la aceeaşi funcţiune. Vom da exemplul atropinei, care are o acţiune anticolinesterazică, denumită de noi anti-acetilcolinolitică (deoarece împiedică liza acetilcolinei) şi care favorizează acţiunea Ach şi o *acţiune parasimpatofrenatoare,* prin micşorarea reactivităţii parasimpatomimetice faţă de Ach şi care împiedică acţiunea Ach. În doză mică predomină prima acţiune şi în doză mai mare, predomină a doua acţiune. De aceea, dozele mici favorizează acţiunea Ach şi dozele mari o împiedică. Dar cele două acţiuni lucrează asupra unor funcţiuni diferite: prima asupra colinesterazei, a doua asupra reactivităţii organelor. Nu putem admite, în adevăr, pe acelaşi organ, o acţiune dublă asupra aceleiaşi reactivităţi, una mărind şi alta micşorînd reactivitatea.

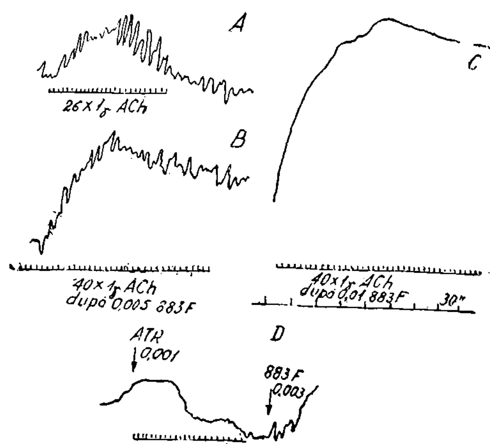


Fig. 32

b) La o a doua categorie de medicamente, găsim o acţiune frenatoare pe musculatura digestivă şi activantă pe musculatura voluntară.

Înafară de frenarea şi activarea la nivelul organului terminal, mai studiem şi fenomenul de frenare şi de activare la nivelul neuronului şi la nivelul celulei endocrine.

În ce priveşte influenţa medicamentelor asupra acţiunii Ach, va trebui să studiem şi acţiunea lor asupra formării Ach din complexul acetilcolinic.

Nu trebuie de asemenea să excludem acţiunea medicamentelor şi a agenţilor fizici asupra altor fermenţi din organism.

Trebuie să adăugăm, în sfîrşit, că între acţiunea nespecifică şi cea specifică există raporturi certe.

Medicamentele activante stau la baza *terapeuticii activante* pe care am denumit-o *ergoterapie,* iar medicamentele frenatoare stau la baza *terapeuticii frenatoare* sau *frenoterapiei.* Foarte deseori, întrebuinţăm asociat medicamente activante şi medicamente frenatoare, pentru a corecta un medicament prin celălalt.

Noi putem, în starea actuală a cunoştinţelor noastre, să precizăm mult mai bine şi să împingem mai departe clasificarea medicamentelor. Am observat totuşi unele fapte care fără să ne permită a stabili reguli definitive, pot fi luate în considerare numai în mod provizoriu şi pînă la cercetări ulterioare.

1. Am constatat că, în general, acţiunea nespecifică se exercită faţă de mediatorii chimici, ionii, la nivelul organului terminal, pe toate organele în acelaşi fel. Un medicament favorizează anumiţi factori naturali sau împiedică anumiţi

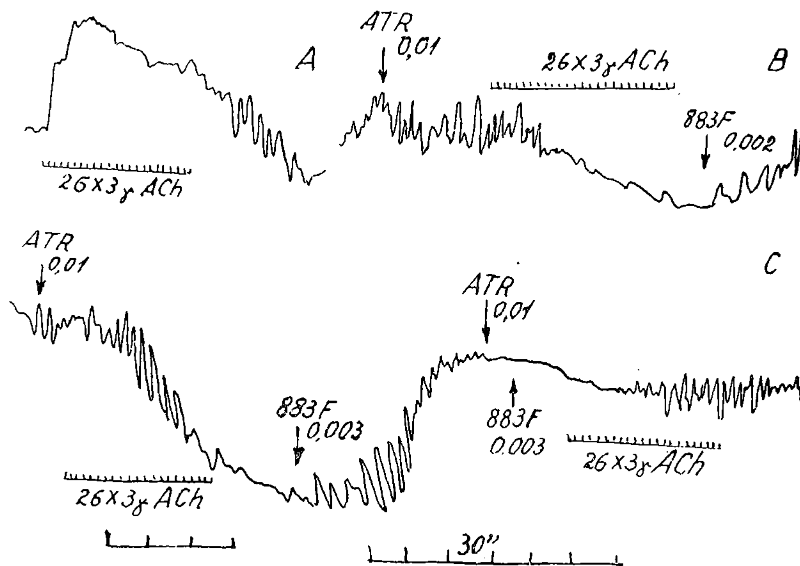


Fig. 33

factori naturali, oricare ar fi organul pe care studiem acţiunea lui, fie că el este excitat de Ach şi inhibat de Sy, fie că el este excitat de Sy şi inhibat de Ach. Am constatat în unele excepţii, a căror explicaţie sîntem pe cale să o cercetăm Astfel, 883 F, 933 F, ergotamina şi yohimbina frenează acţiunea adrenalinei pe organele terminale, cu excepţia miocardului.

2. Am constatat pentru unele medicamente activante că ele favorizează totdeauna atît factorii eficienţi excitatori, cît şi factorii eficienţi inhibitori, predominînd asupra factorilor eficienţi excitatori. Astfel, medicamentele digitalice favorizează atît acţiunea factorilor excitatori, cît şi pe a celor inhibitori pe toate organele: mai mult acţiunea Ach şi K decît acţiunea Sy şi Ca pe organele Ach+ Sy — şi mai mult acţiunea Sy şi Ca decît Ach şi K pe organele Sy+ Ach —. Face însă excepţie dela această regulă sistemul embrionar al inimii, pe

care medicamentele digitalice favorizează mai mult acțiunea factorilor inhibitori (Ach și K) decît a factorilor excitatori (Sy și Ca).

3. Am observat la medicamentele activante că, în doză mică, predominența acțiunii favorizante este inversă predominenței acțiunii favorizante a dozelor mai mari (terapeutice).

4. Pentru substanțele frenatoare am constatat următoarele: sînt unele medicamente care au o acțiune frenatoare față de un anumit factor eficient. Astfel pînă la o anumită doză, atropina, scopolemina și hiosciamina împiedică numai acțiunea acetilcolinei. Dar cele mai multe substanțe care împiedică acțiunea Ach, împiedică în doze diferite și acțiunea ionului K și acțiunea histaminei Am constatat de asemenea că unele substanțe, ca yohimbina, care împiedică acțiunea Adr (Sy), împiedică și acțiunea ionului Ca. Dar pe inimă, yohimbina și 883 F împiedică numai ionul Ca și nu împiedică adrenalina.

În grupa *substanțelor activante*, am clasat: medicamentele digitalice ca digitala, strofantinele (ouabaina), eserina, vitamina C și alte vitamine, unii hormoni, nicotina, alcoolul etilic pînă la o anumită doză și altele.

În grupa *substanțelor frenatoare*, am grupat:

1) *substanțe simpatofrenatoare*: yohimbina, ergotamina, 883 F, 933 F, chinina;

2) *substanțe parasimpatofrenatoare față de Ach*: atropina, hiosciamina și scopolamina;

3) *substanțe parasimpatofrenatoare față de Ach, K și histamină*: piramidonul, cafeina, teofilina, atebrina, 2339 RP, β ionina, citralul, soluțiile hiperconcentrate de NaCl și de glucoză, luminal și altele;

4) *substanțe în același timp activante și frenatoare*: atropina și altele.

5. FENOMENELE DE SINERGISM ȘI DE ANTAGONISM INTERPRETATE PE BAZA PRINCIPIILOR FARMACODINAMIEI NESPECIFICE

Explicația sinergismului și a antagonismului în farmacodinamia curentă nu are nicio bază științifică. Ințelegem prin *sinergism*, relațiile dintre două substanțe care modifică în același sens funcțiunile unui organ, și prin *antagonism*, relațiile dintre două substanțe, dintre care una modifică într-un sens și cealaltă în sensul opus, funcțiunile organului. Dar pentru a stabili mecanismul fenomenelor de sinergism și de antagonism între medicamente trebue să cunoaștem influența lor asupra factorilor naturali care întrețin și reglează funcțiunile organelor, prin forțe antagoniste. Or, farmacodinamia clasică este cu totul străină de aceste noțiuni. Cu alte cuvinte, pentru ca să putem cerceta sinergismul și antagonismul între medicamente, trebuie să cunoaștem mai întîi fenomenul de sinergism și

de antagonism între factorii naturali şi pe de altă parte, influenţa medicamentelor asupra acţiunii acestor factori.

Vom da cîteva exemple care arată că nu putem stabili antagonismul sau sinergismul decît cunoscînd în mod aprofundat influenţele substanţelor asupra acţiunii factorilor antagonişti.

Trebue să studiem mai întîi de toate fenomenele de sinergism şi de antagonism între factorii naturali care reglează funcţiunile organului terminal: Ach, Adr (Sy), ionul K şi ionul Ca.

Ach şi Sy, prin acţiunea lor *proprie*, sînt antagoniste, deoarece prima are o acţiune P-mim şi a doua are o acţiune S-mim. Amintim însă că Ach provoacă liberarea de Sy şi Sy liberarea de Ach şi că, prin urmare, efectele amîndorura sînt amfomimetice, iar sensul excitator sau inhibitor în care se produce efectul depinde de *predominenţa acţiunii primului factor eficient sau de predominenţa factorului eficient a cărui intervenţie este provocată de primul factor.*

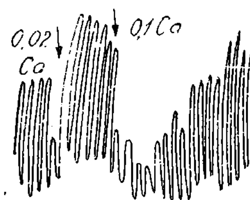


Fig. 34

Vom lua drept exemplu efectele Ach şi Adr asupra intestinului.

Dozele mici (amf P) de Adr excită şi dozele mari (amf S) inhibă intestinul.

Dozele mici (amf S) de Ach inhibă şi dozele mari (amf P) excită intestinul.

Aşadar, atît pentru Adr, cît şi pentru Ach, efectele dozelor mici şi ale dozelor mari sînt antagoniste.

Dacă examinăm comparativ efectele Ach şi Adr, găsim că dozele mici de Adr sînt sinergice cu dozele mari de Ach şi dozele mici de Ach sînt sinergice cu dozele mari de Adr.

Fenomenul se explică prin aceea că efectele dozelor mici de Adr şi efectele dozelor mari de Ach se produc prin predominente Ach, iar efectele dozelor mari de Adr se produc prin predominenţa acţiunii proprii a Adr sau Sy.

Acest exemplu ne arată că, în judecarea fenomenelor de antagonism şi de sinergism, trebuie să ţinem seamă atît de acţiunea factorului eficient, cît şi de acţiunea factorului eficient antagonist, a cărui intervenţie este deslănţuită de primul factor eficient.

Antagonismul simplu, în ce priveşte acţiunea directă, nu poate fi decelat biologic, deoarece la efectul produs de acţiunea directă se adaugă efectul factorului eficient antagonist, a cărui liberare este produsă de primul factor.

Acelaşi raţionament îl facem pentru antagonismul între ionul Ca şi ionul K.

În interpretarea fenomenului de sinergism şi de antagonism între medicamente, trebuie să ne raportăm totdeauna în ce priveşte organul terminal, la

fectele amfomimetice pe care le produc ionii şi mediatorii chimici asupra organului terminal, pentru motivul că medicamentele, prin acţiunea lor nespecifică, acţionează prin ioni şi prin mediatorii chimici. Fără cunoaşterea fenomenelor de amfomimetism şi de predominenţă, nu putem înţelege mecanismul antagonismului sau al sinergismului între două medicamente. Vom da cîteva exemple de antagonism şi de sinergism care contrazic datele clasice.

Atropina şi eserina sînt considerate ca medicamente antagoniste. Şi în adevăr, într-o anumită doză, atropina împiedică pe intestin contracţia provocată de eserină. Dar ele pot fi şi sinergice, după doza întrebuinţată.

Am arătat că atropina are două acţiunii: *o acţiune antiacetilcolinolitică*, care favorizează acţiunea Ach şi *o acţiune parasimpatofrenatoare*, care împiedică acţiunea Ach. In doză mică, predomină prima acţiune şi în doză mare a doua. Aşa dar, doza mică favorizează şi doza mare împiedică Ach.

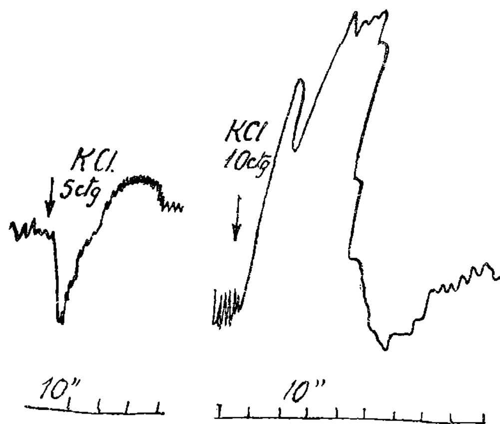


Fig. 35

Am arătat de asemenea că eserina în doză mică şi în doză mare are o acţiune inversă.

Aşadar, dozele mici de atropină şi de eserină sînt sinergice prin efectele lor; dozele mari sînt de asemenea sinergice, iar dozele mici de eserină şi dozele mari de atropină sînt antagoniste şi dozele mici de atropină cu dozele mari sînt de asemenea antagoniste.

Se consideră Ach şi atropina ca antagoniste. Or, dozele mici de atropină favorizează acţiunea Ach şi efectele sale sînt sinergice cu acelea ale Ach. Dozele mai mari de atropină împiedică acţiunea Ach şi prin urmare, prin efectele lor, sînt antagoniste, cu Ach. Am arătat în sfîrşit că dozele foarte mari de Ach produc o inhibiţie a intestinului, prin faptul că ele deslănţuie producerea unei cantităţi mari de Sy. Aşa dar, dozele mari de atropină inhibă intestinul, ca şi dozele foarte mari de Ach şi aceste două medicamente, în aceste doze, sînt sinergice.

Foarte numeroase exemple pot fi date pentru a arăta concepţia greşită a farmacodinamiei curente asupra sinergismului şi antagonismului. Astfel, medicamentele digitalice şi atropina pot fi, după doza întrebuinţată, sinergice sau antagoniste. Acelaşi fenomen îl găsim între medicamentele digitalice şi cafeină, între cafeină şi chinină.

După cum vedem, cercetările de farmacodinamie nespecifică schimbă complet concepția sinergismului şi a antagonismului, care capătă o bază cu totul nouă, singura fiziologică.

Chestiunea prezintă un mare interes terapeutic, deoarece bazîndu-ne pe concepția clasică a antagonismului şi a sinergismului, care este falsă, întrebuințăm medicamente pentru a trata unele sindroame, obținînd efecte contrarii acelora la care ne aşteptam. Vom da următoarele exemple:

Tratamentul clasic preventiv şi curativ al accidentelor parafilactice serice este adrenalina. Or, deseori, am observat că injecțiile de adrenalină, în loc să facă să dispară un acces de astm, îl intensifică. Am constatat de asemenea că o injecție de adrenalină poate exagera, în loc să împiedice, şocul parafilactic produs de o injecție de ser. Fenomenul se explică în felul următor. Ştim că Adr deslănțuie liberarea de Ach. Am arătat că starea de parafilaxie nu este altceva decît o hiperconcentrație colinică. Cu cît concentrația colinică în țesuturile organismului este mai ridicată, cu atît liberarea de Ach provocată de Adr este mai intensă. Şocul parafilactic este provocat de liberarea de Ach. Injectăm Adr, pentru a antagoniza Ach, şi în realitate, prin liberarea de Ach provocată de Adr, mărim cantitatea de Ach şi intensificăm şocul.

Printr-un fenomen analog, observăm că atropina, în doză obişnuită, ca şi clorura de calciu, intensifică un acces de astm, în loc să-l atenueze.

Iată cîteva din principiile de bază în interpretarea fenomenelor de sinergism şi de antagonism.

Nu ne este permis să afirmăm că două medicamente sînt în orice condiții antagoniste sau sinergice, deoarece toate medicamentele care au o acțiune nespecifică pot fi în anumite condiții sinergice şi în anumite condiții, antagoniste.

Efectul obținut într-un sens sau într-altul cu două medicamente pe care le avem de examinat, cu alte cuvinte sinergismul şi antagonismul dintre ele, depinde de:

a) acțiunea inversă a dozelor mici şi a dozelor mari;

b) sensul sinergic sau antagonist între acțiunea nespecifică şi acțiunea specifică;

c) grupul de organe (Ach+ Sy — sau Sy+ Ach —) pe care lucrăm;

d) starea raportului interreacțional pentru fiecare organ pe care lucrăm.

Dăm ca exemplu fenomenele de antagonism şi de sinergism între cafeină şi chinină.

Cercetările noastre asupra cafeinei arată că acest medicament are două acțiuni: una nespecifică şi alta specifică.

a) Prin acțiunea sa nespecifică, ea împiedică acțiunea Ach şi K şi prin aceasta, face să predomine acțiunea factorilor antagonişti Sy şi Ca. In acest fel, cafeina excită miocardul (organ Sy+Ach –) şi inhibă intestinul (organ Ach+Sy –). Pe miocard, acțiunea este de sens pozitiv şi pe intestin de sens negativ.

b) Acțiunea sa specifică este, atît pe organele Ach+Sy —, cît şi pe organele Sy+Ach —, de sens negativ (paralizie).

c) Aşadar, pe organele Ach + Sy —, acțiunea nespecifică şi cea specifică sînt sinergice şi pe organele Sy +Ach —, acțiunea specifică şi nespecifică sînt antagoniste.

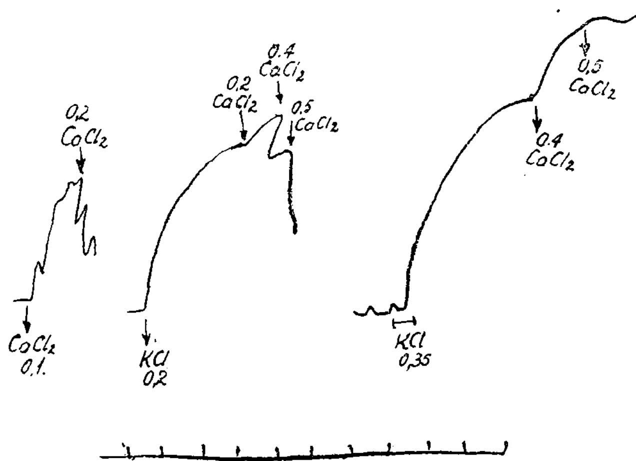


Fig. 36

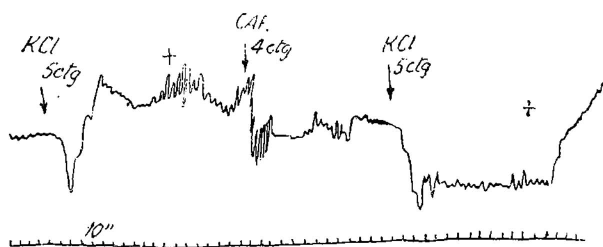


Fig. 37

Cercetările noastre asupra chininei au arătat de asemenea că acest medicament are o acțiune nespecifică şi una specifică:

a) Acțiunea nespecifică se exercită împiedecînd acțiunea ionului Ca: prin aceasta, predomină acțiunea ionului K. Aşadar, pe inimă (organ Sy + Ach —), acțiunea nespecifică este inhibitoare şi pe intestin (organ Ach+Sy —). este excitatoare.

b) Acțiunea sa specifică este paralizantă, atît asupra inimii, cît şi asupra intestinului.

c) Din aceasta rezultă că pe inimă acţiunea nespecifică şi acţiunea specifică sînt ambele de sens negativ (sinergice), în timp ce pe intestin, aceste două acţiuni sînt de sens contrar (acţiunea nespecifică de sens pozitiv şi acţiunea specifică de sens negativ), aşadar antagoniste.

Vedem aşadar că chiar în cele două acţiuni ale sale, un medicament poate avea o acţiune nespecifică antagonistă sau sinergică (ca efecte) cu acţiunea specifică.

Examinînd acum raporturile de sinergism-antagonism între cafeină şi chinină, găsim efecte cînd sinergice, cînd antagoniste. Astfel:

a) Antagonism nespecific chinină-cafeină; cafeina excită şi chinina inhibă inima; cafeina inhibă şi chinina excită intestinul.

b) Sinergism specific între cafeină şi chinină. Atît pe inimă, cât şi pe intestin, prin acţiunea lor specifică, efectul este de sens negativ.

De aici rezultă efecte cu totul variate. Înscrim cu + efectul de sens pozitiv şi cu — efectul de sens negativ.

Pe organe Sy + Ach —, ca miocardul

a) Doză nespecifică de cafeină (+) cu o doză nespecifică de chinină (—) = antagonism

b) Doză specifică de cafeină (—) cu doză specifică de chinină (—) = sinergism

c) Doză specifică de cafeină (—) cu o doză nespecifică de chinină (—) = sinergism

d) Doză nespecifică de cafeină (—) cu doză specifică de chinină (—) = sinergism

Pe organe Ach + Sy —, ca intestinul

a) Doză nespecifică de cafeină (—) cu o doză nespecifică de chinină (+) = antagonism

b) Doză specifică de cafeină (—) cu o doză specifică de chinină (—) = sinergism

c) Doză specifică de cafeină (—) cu o doză nespecifică de chinină (+) = antagonism

d) Doză nespecifică de cafeină (—) cu o doză specifică de chinină (—) = sinergism

Vom rezuma acum fenomenele de sinergism şi de antagonism între medicamentele digitalice (MD) şi cafeină şi între MD şi chinină.

Vom aminti mai întîi acţiunea nespecifică şi specifică a acestor medicamente pe baza cercetărilor noastre de farmacodinamie nespecifică şi publicate anterior, şi apoi, vom interpreta mecanismul fenomenelor de sinergism şi de antagonism.

a) În dozele terapeutice, medicamentele digitalice (MD) cresc toate formele de reactivitate (R) ale organelor terminale, cu predominenţă asupra reactivităţii pozitive (R+) (reactivitatea S-mim faţă de Ca şi Sy pentru organele Sy+ Ach —, ca miocardul adult, şi reactivitatea P-mim faţă de K şi Ach pentru organele Ach +Sy —, ca intestinul), cu excepţia ţesutului embrionar al inimii, pe care MD creşte toate reactivităţile, dar mai ales reactivităţile negative (R—) (mai mult reactivitatea faţă de Ach şi de K, decît reactivitatea faţă de Sy şi Ca).



În doze mici, acţiunea este inversă. Dar pentru a nu complica studiu nostru, nu vom lua în considerare decît dozele terapeutice.

MD, sînt, aşadar, după nomenclatura dată de noi, medicamente activante. Pe toate organele terminale, MD sînt *medicamente activante excitatoare*, afară de ţesutul embrionar al inimii, pe care sînt *medicamente activante inhibitoare*.

b) Cafeina, prin acţiunea sa nespecifică, micşorează acţiunea Ach şi K şi prin acţiunea sa specifică, are un efect de sens negativ atît pe inimă, cît şi pe intestin. Cafeina face, aşadar, parte, după nomenclatura noastră, din grupul medicamentelor frenatoare.

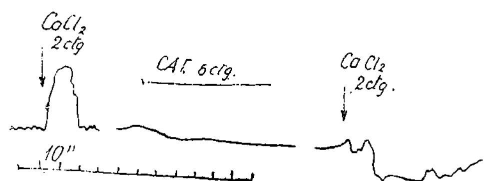


Fig. 38

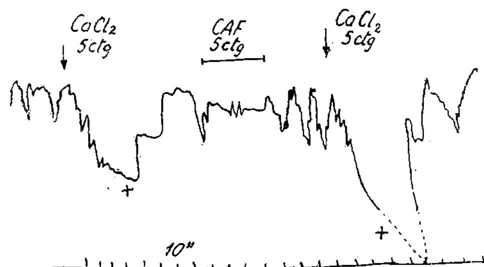


Fig. 39

c) Chinina, prin acţiunea sa nespecifică, împiedică acţiunea ionului Ca pe inimă şi intestin, iar prin acţiunea sa specifică, are un efect negativ atît pe inimă, cît şi pe intestin. Chinina face, aşa dar, parte din medicamentele frenatoare.

Continuînd cercetările noastre, am studiat fenomenele de antagonism şi de sinergism între MD şi cafeină şi între MD şi chinină. Ca MD, ne-am servit de strofantină. Examinăm numai acţiunea dozelor terapeutice de strofantină. Iată, în rezumat, fenomenele de sinergism şi de antagonism pe care le-am obţinut în cercetările noastre, precum şi mecanismul lor de producere.

a) *Sinergism MD — cafeină pe miocardul adult* (organ Sy+Ach —). MD cresc mai mult reactivitatea pozitivă (R+) decît reactivitatea negativă (R—) şi favorizează prin urmare mai mult acţiunea factorilor excitatori (Sy şi Ca) decât a factorilor inhibitori (Ach şi K). Cafeina scade reactivităţile negative (faţă de Ach şi K) şi favorizează astfel (indirect) reactivităţile pozitive (faţă de Sy şi Ca). Atît MD, cît şi cafeina, favorizează prin urmare mai mult factorii excitatori şi sunt batmotonoinotrope pozitive. MD şi cafeina sînt aşadar sinergice.

b) *antagonismul MD — cafeină pe miocardul embrionar* (organ Sy+Ach —). MD cresc mai mult R faţă de factorii inhibitori (Ach şi K) decât pe aceea faţă de factorii excitatori (Sy şi Ca), şi în timp ce cafeina scade R faţă de factorii

inhibitori (Ach şi K). MD sînt, aşa dar, cronodromotrope negative, iar cafeina, cronodromotropă pozitivă. Deci, MD şi cafeina sînt antagoniste.

c) *Antagonismul MD—cafeină pe organe Ach+Sy*—(intestin, uter, coronare, bronhii etc). MD cresc mai mult R+ (faţă de Ach şi K) decât R —(faţă de Sy şi Ca), iar cafeina scade R+ (faţă de Ach şi K). Aşa dar, pe aceste organe, MD şi cafeina sînt antagoniste.

d) *Antagonismul MD — chinină pe miocardul adult.* MD cresc mai mult decît R+ (faţă de Sy şi Ca) decît R— (faţă de Ach şi K), iar chinina scade R+ De unde: antagonismul MD — chinină.

e) *Sinergismul MD — chinină pe miocardul embrionar.* MD cresc mai mult R+ (faţă de Ach şi K) decît R— (faţă de Sy şi Ca), de unde, o acţiune cronodromotropă negativă, iar chinina scade R+ faţă de Ca, favorizînd acţiunea Ach şi K, de unde sinergismul între MD şi chinină.

f) *Sinergismul MD — chinină pe organele Ach+ Sy—.* MD cresc mai mult R— (faţă de Sy şi Ca), favorizînd astfel acţiunea factorilor eficienţi excitatori (Ach şi K): de unde sinergismul între MD şi chinină.

Aceleaşi principii ne-au făcut să studiem fenomenele de sinergism şi de antagonism cu alte substanţe. Cercetările noastre arată că concepţia farmacodinamiei clasice asupra sinergismului şi antagonismului trebuie să cadă şi că aceste fenomene nu pot fi studiate decît pe baza farmacodinamiei nespecifice.

Dar, în acţiunea sinergică sau antagonistă a medicamentelor trebue să ţinem seama de faptul că toate acţionează pe organismul întreg, şi anume pe cele trei ţesuturi, nervos, endocrin şi efector al organelor terminale. Trebuie să luăm în considerare şi fenomenele de sinergism şi antagonism în mecanismul echilibrant şi fenomenul de sinergism şi antagonism în mecanismul cortico-endocrino-efector.

În acest capitol, am întrebuinţat termenul de « antagonism » consacrat prin uz, fără să considerăm însă antagonismul ca reprezentînd două forţe opuse, care tind să se anihileze una pe alta, cum se petrece în « antagonismul adevărat » ci în înţelesul fenomenului de « antagonism interstimulant », descris de noi, cu totul deosebit de « antagonismul adevărat ».

« Antagonismul adevărat » reprezintă lupta între două forţe adverse care tind să se anihileze una pe alta, în timp ce « antagonismul interstimulant » este raportul reciproc între două forţe contrarii care, departe de a tinde să se anihileze, se stimulează şi se întăresc una pe cealaltă.

Antagonismul adevărat este un antagonism dezechilibrant, în timp ce antagonismul interstimulant este un antagonism echilibrant. Antagonismul interstimulant nu este un adevărat antagonism.

Trimitem la un capitol anterior în care se discută această chestiune.

Noi nu am putut examina în capitolul de faţă modul în care se exercită sinergismul şi antagonismul între două medicamente, dar el trebuie interpretat după felul în care două medicamente influenţează fenomenul de antagonism interstimulant dintre factorii excitatori şi inhibitori naturali, a căror acţiune este influenţată de medicamente şi de agenţi fizici.

6. MECANISMUL CORTICO-ENDOCRINO-EFECTOR ANTAGONIST SAU SINERGIC ÎN ACŢIUNEA UNUI SINGUR MEDICAMENT EXAMINAT ÎN RAPORT CU ANTAGONISMUL ŞI SINERGISMUL DINTRE DOUĂ MEDICAMENTE

Am văzut că unul şi acelaşi medicament, poate să dea naştere, după doză şi după organul efector pe care înscriem fenomenele, unui mecanism cortico-

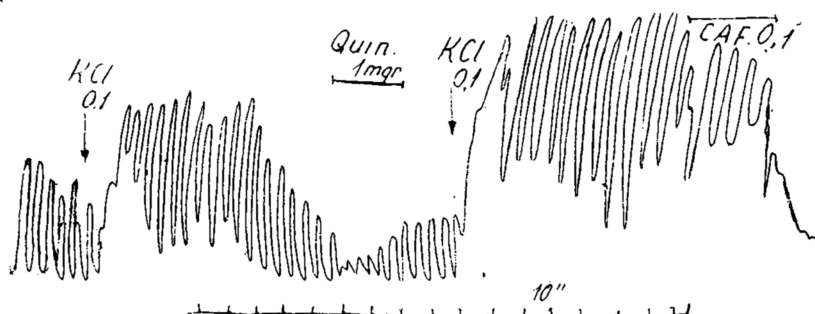


Fig. 40

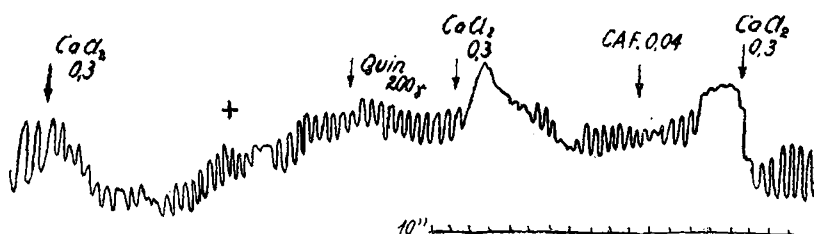


Fig. 41

endocrino-efector sinergic sau unui mecanism cortico-endocrino-efector antagonist, şi că, pe de altă parte, două medicamente pot fi, după doză şi după organ, fie antagoniste, fie sinergice.

Aceste constatări ne-au condus la noi metode terapeutice, pe baza farmacodinamiei nespecifice.

Am arătat, de exemplu, că este periculos să întrebuinţăm adrenalina pentru a preveni accidentele parafilactice provocate de injecţia unui ser terapeutic, deoarece starea de parafilaxie corespunde unei hiperconcentraţi

colinice, ceea ce face ca punctul isomimetic în acțiunea adrenalinei, să se deplaseze la dreapta și ca adrenalina, prin acetilcolina a cărei liberare este provocată de ea, să exagereze șocul parafilactic. Astfel se explică cazurile observate de noi, în care întrebuințarea adrenalinei a exagerat accesul de astm sau a agravat foarte mult șocul parafilactic produs de un ser terapeutic. Dar, dacă injectăm în prealabil atropină, care împiedecă acțiunea acetilcolinei, putem să ne servim de adrenalină, care în aceste condiții nu mai produce efect amfomimetic, ci exclusiv un efect simpatomimetic.

Am arătat în anul 1943 că moartea subită prin strofantină este datorită acumulării de Ach prin inactivarea colinesterazei și hiperactivitatea miocardului față de Ach și am preconizat la aceeași dată, în cazurile de insuficiență miocardică foarte gravă, în care ne este teamă de moarte subită, asocierea atropinei, care împiedică acțiunea Ach.

La astmaticii cu insuficiență cardiacă, care au nevoie de tratament cu digitală acest medicament face să reapară accesele de astm, prin faptul că digitala favorizează pe bronhii mai mult acțiunea Ach, care deslănțuie accesul astmatic. Dacă asociem atropina care împiedică acțiunea Ach, sau cafeina, care împiedică acțiunea Ach, a ionului K și a histaminei, putem întrebuința digitala, la acești bolnavi.

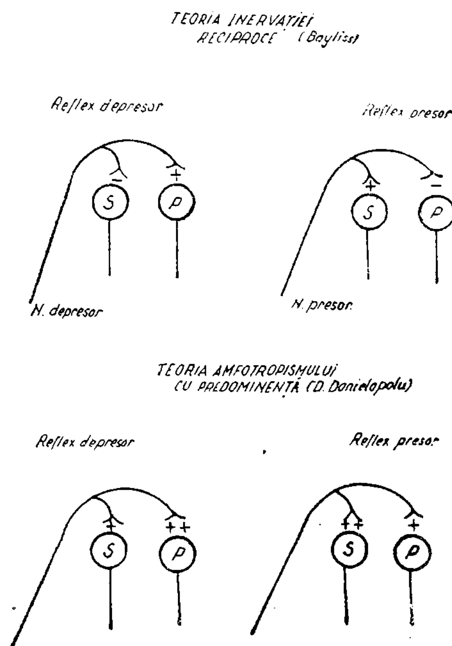


Fig. 42

Am ajuns, tot pe baza principiilor farmacodinamiei nespecifice, să tratăm cu succes afecțiunile parafilactice, ca astmul bronhic și edemul lui Quincke, prin asocierea atropinei cu piramidonul sau prin asocierea atropinei cu așa numitele medicamente antihistaminice, care, după cum au arătat cercetările noastre, sînt și antipotasice și antiacetilcolinice.

Am ajuns să corectăm acțiunea viciată a digitalei în insuficiența miocardică, și anume acțiunea inversă a digitalei descrisă de noi în 1922, asociind chinina care împiedică, după cercetările noastre, acțiunea ionului Ca. Corectăm o altă acțiune viciată a digitalei în care ritmul ventricular se rărește prea mult în comparație cu acțiunea tonoinotropă, asociind cafeina sau atropina, care împiedică acțiunea Ach.

Tot pe baza farmacodinamiei specifice,am descris metoda de reanimare a inimii, injectînd intracardiac adrenalină-atropină-strofantină (metoda atradrenostrofantinei), metodă ce se poate întrebuința şi în stările de şoc general, administrîndu-se combinația în injecții intravenoase şi în alte doze.

Intr'o lucrare anterioară, am arătat că, pe baza noilor cercetări, în concepția noastră a mecanismului cortico-endocrino-efector, este indicat să asociem acestor trei medicamente stricnină sau alte medicamente care excită centrii, nervoşi, medicamente care de altfel sînt indicate şi în tratamentul obişnuit al asistoliei.

Toate cercetările noastre de farmacodinamie sînt bazate pe fiziologie şi pe de altă parte stabilirea mecanismului de acțiune a medicamentelor ne permite să studiem mecanismul fenomenelor fiziologice. Noi mergem, pe de o parte, în cercetările noastre de farmacodinamie nespecifică, spre terapeutica nespecifică, ținînd seama de modificările raportului intereacțional al organelor terminale şi ale reactivității țesutului endocrin şi țesutului nervos pe de altă parte, aceleaşi cercetări servindu-ne pentru a stabili metode noi în cercetarea fiziologiei țesutului nervos, a țesutului endocrin şi a țesutului efector al organelor terminale.

Despre aceste metode, vom vorbi în paragraful următor.

7. CÎTEVA DATE PRIVITOARE LA DIFERENȚA DE ACȚIUNE A MEDICAMENTELOR DUPĂ DOZA ÎNTREBUINȚATĂ ŞI LA ACȚIUNEA ELECTIVĂ A MEDICAMENTELOR PE UNELE ȚESUTURI

a) Am spus că multe medicamente, dar nu toate, au o acțiune nespecifică şi o acțiune specifică. Acțiunea lor nespecifică constă în influența pe care medicamentele o au asupra acțiunii mediatorilor chimici şi a ionilor, fermenților etc. Acțiunea nespecifică poate fi *activantă* cînd ea favorizează acțiunea factorilor naturali, sau *frenatoare*, cînd o împiedecă.

Trebuie să admitem că, în orice doză, medicamentele au cele două acțiuni, dar în doză terapeutică, predomină acțiunea nespecifică şi în doză mare, mai mult acțiunea specifică. Acțiunea nespecifică corespunde unor modificări foarte trecătoare în celulă şi privitoare numai la reactivitatea față de ioni şi de mediatori chimici. Acțiunea specifică, corespunde unor modificări interne, care, atît pentru medicamentele activante, cît şi pentru cele frenatoare, fac insensibilă celula față de ioni şi de mediatori chimici. Aceste modificări pot fi reversibile sau ireversibile.

b) Medicamentele care au o acțiune nespecifică produc efecte inverse în doze mici şi în doze mari, deoarece acțiunea nespecifică se bazează pe influența medicamentelor asupra ionilor şi a mediatorilor chimici, care şi ei dau efecte inverse în doze mici şi în doze mari.

c) Admitem că medicamentele acţionează în acelaşi timp pe ţesutul efector, pe ţesutul nervos şi pe ţesutul endocrin. Dar efectele pot, într-o anumită doză, să nu fie evidente, pe toate trei ţesuturile. Astfel, cloralul şi luminalul, în doze foarte mari, acţionează la fel pe sistemul nervos şi pe sistemul efector al organelor terminale. Dar pînă la o anumită doză, pe care nu avem nevoie să o întrebuinţăm în experienţe şi în terapeutică, cloralul, spre deosebire de luminal, acţionează exclusiv pe sistemul nervos, fapt important, în special pentru a putea stabili în experienţe sediul exclusiv nervos al unui fenomen.

Trebuie să adăugăm că dacă noi susţinem că medicamentele au o acţiune generală, admitem în plus şi o acţiune electivă asupra unui anumit sistem, ca de exemplu acţiunea hipnoticelor pe centri, acţiunea aşa numitelor anestezice locale etc., *dar aceasta nu exclude acţiunea generală.*

ACŢIUNEA FARMACODINAMICĂ A UNOR MEDICAMENTE, STUDIATĂ PE BAZA PRINCIPIILOR FARMACODINAMIEI NESPECIFICE

Vom rezuma aici felul cum acţionează unele medicamente activante şi unele medicamente frenatoare, dintre cele pe care le-am studiat pînă acum. Cercetările continuă în Institutul nostru şi în alte laboratoare. În publicaţii ulterioare, vom analiza în detaliu rezultatele menţionate aici şi vom relata rezultatele cercetărilor noastre asupra noilor medicamente cercetate.

Trebuie să spunem că, chiar asupra substanţelor studiate în acest memoriu, cercetările noastre nu sînt complete, deoarece pentru o parte din aceste substanţe, nu am studiat acţiunea nespecifică decît pe organul terminal. În publicaţii ulterioare, vom da rezultatele noastre privitoare la acţiunea nespecifică a acestor medicamente asupra neuronului şi a celulei endocrine, arătînd modificările pe care le produc în *mecanismul cortico-endocrino-efector* şi în *mecanismul antagonismului interstimulant.*

1. MEDICAMENTELE DIGITALICE [1])

Au apărut nenumărate publicaţii privitoare la acţiunea MD studiată după principiile farmacodinamiei clasice. Dar farmacodinamia curentă admite că medicamentele nu au decît o singură acţiune. În farmacodinamia curentă nu s-a studiat influenţa lor asupra acţiunii factorilor naturali. MD au fost printre primele medicamente pe care noi le-am cercetat şi care ne-au arătat că foarte

---

[1]) Cercetări făcute de D. Danielopolu, Marin Popescu, Ed. Mezincescu, S. Simionescu-Carapancea, Ş. Fotino, Maria Corneanu, Maria Paţac.

multe medicamente şi agenţi fizici sînt eficace în terapeutică prin influenţarea factorilor naturali. Cercetările asupra MD au fost cele care ne-au condus în primul rînd la stabilirea principiilor *farmacodinamiei nespecifice.*

Faptul de a nu se fi examinat acţiunea nespecifică a medicamentelor digitalice, a determinat pe autori să includă în grupul digitalic, un foarte mare număr de medicamente, dintre care unele nu merită numele de MD.

În grupul MD au fost cuprinse: *digitala, strofantus helleborus, apocynum, periploca, thevetia, cerebera, adonis, convallaria, antiaris, canotropis, scilla, zanghinina,* violetul de metil, cristal-violetul, sărurile de bariu veratrina, glucosizii din pielea de broască (bufotoxin, bufagin, bufotalin), *eritrofleum* şi altele. S-a făcut o apropiere şi între acţiunea cafeinei, a adrenalinei, a ionului Ca şi acţiunea MD.

În general, faptul că multe substanţe excită inima şi pot opri inima de broască în sistolă, a fost criteriul obişnuit după care s-au introdus în grupul digitalic toate aceste medicamente.

Nu ne îndoim că multe dintre aceste medicamente au o acţiune asemănătoare cu digitala şi că ele merită numele de MD. Dar cercetările noastre asupra unora dintre aceste medicamente făcute pe baza farmacodinamiei nespecifice, ne-au arătat că multe dintre ele trebuie excluse din grupul MD. Întrebuinţarea lor în terapeutică este inutilă sau chiar dăunătoare, deoarece ne face să pierdem timp, în tratamentul insuficienţei cardiace.

Am cercetat în Institutul nostru *glucosizii digitalei, strofantina, ouabaina, hellebrina (Helborsid), convallamarina, adonidina, periplocina, violetul de metil* şi *cristal-violetul, sărurile de bariu* şi *veratrina.* Aceste cercetări ne-au făcut să cuprindem în grupa MD, numai: *glucosizii digitalici, strofantina, ouabaina* şi *hellebrina.* Celelalte medicamente enumerate mai sus, pe care le-am cercetat, nu sînt MD, deoarece ele nu au acţiunea nespecifică ce corespunde acestor medicamente. Avem în curs de cercetare *cedilanidul, digilanidul, scillarenul* şi *cimarina* şi altele. Vom avea încă de cercetat multe dintre substanţele considerate ca MD, dintre care este posibil ca unele să merite acest nume.

În cercetările asupra MD care corespund definiţiei date de noi, am studiat acţiunea asupra sistemului nervos, asupra sistemului endocrin şi asupra sistemului efector al organelor terminale, aşa dar modificările pe care aceste medicamente le produc asupra *mecanismului cortico-endocrino-efector* şi în acelaşi timp, asupra *mecanismului antagonismului interstimulant.*

În adevăr, constatînd efectele pe miocard, ne-am întrebat în ce măsură, atunci cînd administrăm MD la bolnavi (aşadar introdusă în organismul întreg), acţiunea pe neuroni şi pe glandele endocrine influenţează într-un sens sau altul efectele produse pe organul terminal.

Scopul urmărit în cercetările noastre a fost aplicarea acestor substanțe în terapeutică. De aceea, cînd am constatat că medicamentele numite digitalice, dar care nu îndeplinesc condițiile stabilite în definiția noastră, nu au proprietatea de a produce efecte în același timp cronodromotrope negative și batmotonoinotrope pozitive, nu am mai găsit necesar să studiem acțiunea lor pe glandele endocrine și pe sistemul nervos.

Cercetările noastre ne-au determinat să dăm următoarea definiție medicamentelor digitalice:

MD sînt substanțe care au proprietatea de a forma cu protoplasma tuturor celulelor (organe terminale, neuroni, celule endocrine etc.) o combinație durabilă (dar reversibilă, dacă nu depășim mult dozele terapeutice), fenomen care (în doză terapeutică) favorizează acțiunea asupra celulei, efectoare a tuturor factorilor vegetativi naturali și mai ales a factorilor excitatori, cu excepția sistemului embrionar al inimii, unde ele favorizează mai mult factorii inhibitori și datorită căreia aceste substanțe au asupra inimii (în dozele terapeutice) o acțiune cronodromotropă negativă și batmoinotropă pozitivă. Pe celula endocrină și celula nervoasă MD favorizează acțiunea Ach și K.

Această definiție privește dozele terapeutice. Dozele mici (sub-terapeutice) au pe organele terminale o acțiune inversă, iar cu dozele toxice survin fenomene ireversibile (acțiune specifică), care împiedică în general acțiunea factorilor naturali. Limita între dozele mici și dozele terapeutice este variabilă și pe inima normală dar, mai ales pe inima patologică, după gradul fiecăreia din diferitele reactivități ale miocardului (raportul interreacțional). Aceste efecte sînt datorite acțiunii MD asupra diferitelor forme de reactivitate a organelor și în același timp, acțiunii inactivante descrisă de noi față de colinesterază și față de factorii care inactivează adrenalina și simpatina (denumiți provizoriu factori adrenoxidanți). Acțiunea inactivantă a MD față de colinesterază și de factorii adrenoxidanți a fost descrisă de noi în anul 1943 și în anii următori.

Iată concepția noastră.

MD au două acțiuni: o *acțiune nespecifică* și o *acțiune specifică. Acțiunea nespecifică* se exercită prin favorizarea Ach, Sy, Ca și K, și anume (pentru toate cele patru substanțe) crescînd reactivitatea fibrei față de Ach, Sy, Ca și K, iar pentru primele două, inactivînd în același timp colinesteraza și factorii adrenoxidanți.

Asupra miocardului, MD au o acțiune inversă asupra fibrei adulte și asupra fibrei embrionare și asupra fiecăreia dintre ele, o acțiune inversă în doză mică și în doză terapeutică.

În doză mică, MD pe fibra embrionară favorizează mai mult acțiunea factorilor excitatori (Sy și Ca) decît a factorilor inhibitori (Ach și K), de unde rezultă o *acțiune cronodromotropă pozitivă*, iar pe fibra adultă, favorizează mai mult

acțiunea factorilor inhibitori decît pe aceea a factorilor excitatori, de unde rezultă o *acțiune batmotonoinotropă negativă.*

În doză terapeutică, MD favorizează pe fibra embrionară mai mult acțiunea factorilor inhibitori (Ach și K) decît pe aceea a factorilor excitatori (Sy și Ca), de unde rezultă o *acțiune cronodromotropă negativă*, iar pe fibra adultă, favorizează mai mult acțiunea factorilor excitatori (Sy și Ca) decît pe aceea a factorilor inhibitori (Ach și K), de unde acțiunea lor *batmotonoinotropă pozitivă.*

Asupra altor organe, în doză terapeutică favorizează mai mult factorii excitatori (Ach și K) decît pe cei inhibitori (Sy și Ca) (exemple: intestin și uter). Regulă generală: *în doză terapeutică, MD favorizează pretutindeni mai mult factorii excitatori decît factorii inhibitori pe toate organele terminale, afară de sistemul embrionar al inimii, pe care ele favorizează mai mult acțiunea factorilor inhibitori decît pe aceea a factorilor excitatori. MD măresc reactivitatea celulei nervoase și a celulei endocrine față de stimulantul lor natural, acetilcolina și K. La aceasta se adaugă acțiunea inactivantă asupra colinesterazei.*

Această acțiune favorizantă se exercită pe de o parte crescînd toate reactivitățile, pe de altă parte, inactivînd colinesteraza și factorii adrenoxidanți.

Acțiunea specifică sau toxică este acțiunea proprie a MD. Prin această acțiune, MD opresc inima în sistolă. În orice doză găsim ambele acțiuni, dar cea specifică nu este evidentă decît cu doza toxică. Cu doze toxice, acțiunea specifică provoacă fenomene celulare ireversibile, care împiedică acțiunea oricărui factor vegetativ natural.

MD nu acționează, cum se crede, numai asupra aparatului circulator, ci asupra tuturor țesuturilor. Ele nu merită numele de medicamente cardiace, ci de « medicamente somato-vegetative ». Le-am denumit medicamente activante, deoarece ele favorizează acțiunea factorilor vegetativi naturali, în opoziție cu alte medicamente, care o împiedică și pe care le-am denumit « medicamente frenatoare ». Primele cresc, celelalte scad, diferitele forme de reactivitate.

După terminologia dată de noi (paragrafele anterioare), MD sînt, în dozele terapeutice; *medicamente activante excitatoare* pe toate organele terminale, afară de țesutul embrionar al inimii, unde sînt *medicamente activante inhibitoare.* Pe neuroni și pe celulele endocrine, *MD sînt medicamente activante excitatoare.*

Prin acțiunea lor asupra celor trei părți constitutive principale ale organismului, celula efectoare a organului terminal, celula endocrină și celula nervoasă MD provoacă cea ce am denumit o stare de *amfotonie digitalică*, avînd unele caractere particulare. Este vorba de o amfotonie generală, cu predominență în toate organele terminale asupra factorilor excitatori, cu excepția sistemului embrionar al inimii, unde predomină inhibiția. Farmacodinamia nespecifică ne arată că MD constituie *medicamente tonice* ale organismului întreg, proprie-

tate care, după cum vom vedea mai departe, găseşte o mare utilizare terapeutică, nu numai în afecţiunile aparatului circulator, dar şi înafară de acesta (uter, tub digestiv etc.).

Cercetările comparative în acţiunea nespecifică şi specifică a digitalei, hellebrinei, strofantinei, convallamarinei, adonidinei, periplocinei, violetului de metil, veratrinei, sărurilor.de bariu, arată că printre medicamentele cercetate pînă acum, *numai digitala, strofantus şi helleborus pot fi considerate ca MD.*

a) Acţiunea tonoinotropă pozitivă şi cronodromotropă negativă a adonidinei, convallamarinei şi periplocinei, apare net cu doze juxta-toxice, care în acelaşi timp provoacă extrasistole. Aceste efecte se referă mai mult la acţiunea specifică (toxică) a acestor substanţe decît la acţiunea lor nespecifică, ca pentru MD, care au o acţiune tonoinotropă pozitivă şi cronodromotropă negativă cu doze depărtate de dozele toxice.

b) În doză terapeutică, adonidina împiedică acţiunea S-mim a adrenalinei în timp, ce MD o favorizează. Adr după adonidină opreşte inima în diastolă, în timp ce MD exagerează acţiunea sistolică a Adr. În doză terapeutică, convallamarina împiedică acţiunea Adr.

c) Adonidina, periplocina şi convallamarina, în doză terapeutică, favorizează în general mai mult ionul K şi inversează acţiunea ionului Ca, în timp ce în aceleaşi doze, MD inversează acţiunea ionului K.

d) Atropina nu face să dispară acţiunea cronotropă negativă a adonidinei şi a convallamarinei, în timp ce ea suprimă această acţiune a MD. Dimpotrivă, atropina încetineşte şi mai mult ritmul deja încetinit de convallamarină.

e) Pe intestin, în doză mare, periplocina împiedică acţiunea Ach, care este favorizată de MD.

f) În general, acţiunea tonotropă pozitivă şi cronodromotropă negativă pe care o urmărim în terapeutică, pare să aparţină mai mult acţiunii lor specifice (toxice). Cu MD, ea aparţine acţiunii nespecifice şi dozele cu care o obţinem, sînt îndepărtate de dozele toxice.

g) Violetul de metil şi cristal-violetul împiedică acţiunea Ach şi a ionului K.

h) Clorura de bariu ($BaCl_2$) împiedecă acţiunea Ach şi Adr, într'o mai mare măsură pe a acesteia din urmă.

i) Violetul de metil împiedică acţiunea Ach, Adr şi favorizează ionul Ca şi ionul K.

MD în doză terapeutică, favorizează mai mult Sy decît Ach, mai mult ionul Ca decît ionul K şi au o acţiune inversă asupra fibrei adulte şi a fibrei embrionare. Nu există nicio asemănare între MD şi substanţele studiate aici.

Denumim MD, numai medicamentele care au următoarele proprietăţi:

1. Pe fibra miocardică (adultă) şi pe vase, în doză terapeutică, favorizează mai mult acţiunea factorilor excitatori (Sy şi Ca) decît pe aceea a facto-

rilor inhibitori (Ach şi K), iar în doză subterapeutică, mai mult acţiunea factorilor inhibitori (Ach şi K) decît pe aceea a factorilor excitatori (Sy şi Ca). Pe organele excitate de Ach şi inhibate de Sy (organe Ach+Sy—), dozele terapeutice favorizează mai mult acţiunea factorilor excitatori (Ach şi K) decît pe aceea a factorilor inhibitori (Sy şi Ca).

Această proprietate se bazează pe două fenomene:

a) MD măresc toate formele de reactivitate: în doze terapeutice pe miocardul adult, măresc mai mult reactivităţile pozitive decît pe cele negative, iar pe sistemul embrionar, mai mult pe cele negative decît pe cele pozitive pe cînd în dozele subterapeutice, pe miocardul adult, măresc mai mult reactivităţile negative decît pe cele pozitive, iar pe sistemul embrionar, mai mult pe cele pozitive decît pe cele negative.

b) MD inactivează colinesteraza şi factorii care inactivează Adr şi Sy şi favorizează şi în acest mod, Ach, Adr şi Sy.

2. Toate aceste proprietăţi aparţin acţiunii nespecifice şi dozele terapeutice sînt departe de dozele toxice, cu care apare acţiunea specifică.

3. MD formează cu protoplasma celulei, o combinaţie de lungă durată, dar care este reversibilă dacă nu întrecem mult dozele terapeutice, fenomen de primă importanţă în efectele terapeutice care cer o acţiune susţinută.

Nu considerăm pînă acum ca MD decît glucosizii activi din digitală din *strofantus* (şi alte plante care conţin strofantină şi ouabaină) şi din *helleborus*. Dar nu am examinat pînă acum toate medicamentele pe care tratatele de farmacodinamie le consideră ca MD.

4. Adonidina, periplocina, convallamarina, violetul de metil, cristal-violetul, sărurile de bariu, veratrina, nu sînt medicamente cu acţiune digitalică.

În adevăr, ele nu se aseamănă cu MD decît prin faptul că opresc inima în sistolă. Dar şi piramidonul şi saponinele opresc inima în sistolă, fără a putea fi considerate ca MD.

Prin toate celelalte proprietăţi, ele se deosebesc de MD. În adevăr:

1. Adonidina, în doze ce pot fi întrebuinţate în terapeutică, favorizează pe miocardul adult mai mult ionul K decît ionul Ca şi inversează acţiunea ionului Ca, împiedică Adr, care după adonidină opreşte inima în diastolă. Acţiunea sa tonotropă pozitivă şi cronotropă negativă se obţine cu doze toxice, care provoacă şi extrasistole. Aceste efecte aparţin acţiunii sale specifice.

2. Periplocina, în doze care pot fi întrebuinţate în terapeutică, favorizează pe miocardul adult mai mult ionul K decît ionul Ca (inversează acţiunea ionului Ca). Pe intestin, în doze mici, favorizează Ach, în doze mai mari o împiedică. Acţiunea sa tonotropă pozitivă şi cronotropă negativă se produc numai cu dozele toxice. Aceste efecte aparţin acţiunii sale specifice.

3. Convallamarina, în doze ce pot fi întrebuințate în terapeutică, poate opri inima în diastolă, împiedică acțiunea Adr, favorizează mai mult acțiunea ionului K decît a ionului Ca (inversează acțiunea ionului Ca). Atropina nu face să dispară acțiunea cronotropă negativă. Acțiunea tonotropă pozitivă şi cronotropă negativă se obțin cu doze toxice (acțiune specifică) care produc extrasistole.

4. Violetul de metil şi cristal-violetul împiedică acțiunea ionului Ca.

5. Veratrina împiedică acțiunea Adr şi Ach şi favorizează acțiunea Ca şi K.

Deosebirea pe care o facem noi între medicamentele care corespund definiției noastre şi celelalte medicamente, are o mare importanță terapeutică. Vom reveni într-un paragraf ulterior, asupra acestei probleme. Ne mulțumim aici numai să dăm cîteva indicații.

Scopul urmărit de noi în tratamentul digitalic al insuficienței miocardice, este de a stabili un raport armonios între lungirea diastolei şi întărirea sistolei adică de a obține o acțiune cronodromotropă negativă şi tonoinotropă pozitivă, cu doze depărtate de dozele toxice. Or, după cum vom vedea cînd vom studia aplicația terapeutică a farmacodinamiei nespecifice a MD, dintre substanțele care sînt studiate de noi pînă acum, numai digitala, strofantina, ouabaina şi hellebrina ne dau posibilitatea de a realiza scopul urmărit. După cum vom vedea mai departe, concepția terapiei nespecifice pe baza acestor cercetări, are şi avantajul de a putea corecta, în cazuri speciale, acțiunea MD, atunci când, din cauza unei stări speciale a miocardului, nu obținem un raport armonios între lungirea diastolei şi întărirea sistolei.

2. EZERINA

În tratatele de farmacodinamie clasică, se afirmă încă şi acum că ezerina acționează excitînd numai terminațiile parasimpatice, ceea ce constituie o greşală. Unii autori au semnalat faptul că ezerina favorizează acțiunea Ach, inactivînd colinesteraza.

Cercetările noastre, începute în 1921 şi continuate mai tîrziu pe baza farmacodinamiei nespecifice, arată că ezerina are o acțiune mult mai complexă. Iată concepția noastră:

Eserina are o *acțiune nespecifică* şi o *acțiune specifică.*

Acțiunea nespecifică: ezerina acționează pe celula efectoare a organului terminal, pe neuroni (cu toate componentele sale) şi pe celula endocrină.

a. *Pe celula efectoare a organului terminal* ezerina favorizează acțiunea Ach, crescînd reactivitatea parasimpatomimetică față de Ach şi inactivînd colinesteraza. Ea favorizează acțiunea Sy, crescînd reactivitatea simpatomimetică a organului terminal şi inactivînd factorii adrenoxidanți. Ea favorizează pe

celula efectoare acţiunea ionilor K şi Ca. Pe organele Ach + Sy —, favorizează mai mult factorii excitatori, iar pe inimă, cînd mai mult factorii excitatori, cînd mai mult factorii inhibitori.

b) *Pe neuroni* (corp celular, fibre şi terminaţii nervoase centrifuge şi centripete), ezerina acţionează împiedecînd acţiunea colinesterazei şi favorizînd acţiunea Ach. Cercetările sînt în curs.

c) Primele cercetări făcute pe medulosuprarenală ne fac să credem că eserina, inactivînd colinesteraza, favorizează acţiunea adrenalinosecretoare a Ach.

Cînd lucrăm pe organe terminale ca ileonul, trebuie să ţinem seama că eserina acţionează atît pe celula efectoare, cît şi pe neuronii din grosimea lor şi pe terminaţii. Se pune întrebarea dacă contracţia organului nu este datorită numai acţiunii pe elementele nervoase din organ. Dar în acest caz, după atropină (care excită elementele nervoase), acţiunea ezerinei ar trebui să fie intensificată. Or, ea este abolită, deoarece ezerina acţionează şi pe celula efectoare, pe care favorizează acţiunea Ach, care pe celula efectoare este împiedicată de atropină (acţiune parasimpatofrenatoare).

Acţiunea specifică a ezerinei constă, conform cercetărilor noastre, într-o contractură a inimii şi o paralizie a intestinului.

Ezerina este un medicament activant, ca şi medicamentele digitalice, dar de mai scurtă durată. Ea nu formează cu protoplasma acel complex de lungă durată, pe care îl formează MD.

În acţiunea nespecifică, predominenţa în sens simpatic sau în sens parasimpatic variază după doză şi în general, găsim o acţiune inversă a dozelor mici şi a dozelor mari (Danielopolu, 1920). Aşa dar, după terminologia noastră pe organul terminal acest medicament, după doză şi după cum este vorba de un organ Ach + Sy —sau Sy + Ach —, poate fi un *medicament activant excitator* sau un *medicament activant inhibitor*.

În cercetările noastre experimentale şi în terapeutică, trebuie să ţinem seama că, în general, acţiunea favorizantă cea mai intensă şi cea mai prelungită a ezerinei este cea faţă de Ach şi de ionul K. Dar trebuie să cercetăm bine diferenţa de acţiune după doză, pentru a putea interpreta în mod judicios rezultatele şi pentru a întrebuinţa acest medicament în terapeutică.

3. CLORURA DE TETRAETILAMONIU (ETAMON)

Tetraetilamoniul a fost întrebuinţat în ultimii ani în boli cu totul diferite în care ar acţiona ca un *paralizant al sinapsei*. Autorii pretind că au obţinut cu etamon succese în astm, în edemul pulmonar acut, în ulcerul duodenal, în angina de piept, în arterita obliterantă, în boala lui Raynaud, în hiperten-

siunea arterială. Dar s-au produs şi numeroase cazuri de moarte subită (chiar la 20 de secunde, după iujecţia de etamon.

Din punct de vedere al acţiunii sale farmacodinamice, cercetările au fost foarte disparate şi rezultatele neconcordante. Etamonul ar avea o acţiune asemănătoare cu cea a curarei, a muscarinei şi a nicotinei. Efectul nicotinei (paralizant al sinapselor) ar fi datorit faptului că etamonul înlocueşte la acel nivel Ach. Etamonul ar produce scăderea presiunii sanguine, prin blocarea sinapselor parasimpatice. Pe inimă-plămîn: efect inotrop pozitiv, modificări electrocardiografice şi în doză mare, extrasistole şi fibrilaţie. Pe inima de broască, antagonizează acţiunea Ach, arecolinei şi pilocarpinei (O. Loewi) Nu ar avea nicio acţiune asupra vaselor. Nu împiedică acţiunea Adr. În hipertensiunea foarte accentuată, etamonul scade tensiunea, în timp ce nu ar avea niciun efect în hipertensiunea produsă de un feocromociton. Autorii întrebuinţează acest medicament pentru a paraliza sinapsele şi pentru a realiza astfel ceea ce ei au denumit o « *simpatectomie chimică* ». Simpatectomia chirurgicală în hipertensiune nu ar trebui să fie făcută decît la cei ce reacţionează prin hipotensiune la etamon. Autorii susţin că etamonul posedă numai proprietatea de a paraliza sinapsele.

Faptul că s-a întrebuinţat în terapeutică un medicament care paralizează sinapsele şi accidentele mortale la care a dat naştere, ne-au determinat să cercetăm pe baza principiilor farmacodinamiei nespecifice, acţiunea acestui medicament.

Autorii care ne-au precedat au afirmat că etamonul nu acţionează pe organul terminal şi că acţiunea sa rezidă exclusiv în paralizia sinapselor. Cercetările noastre, făcute pe ileonul terminal de cobai şi pe vasele labei de cîine, arată că acest medicament acţionează şi direct asupra organului terminal. Autorii care ne-au precedat au găsit că etamonul are o acţiune paralizantă asupra tubului digestiv. Noi găsim că el excită violent intestinul şi favorizează acţiunea Ach. În cercetările noastre, etamonul favorizează de asemenea acţiunea Ach pe muşchiul abdominal de broască.

Am constatat de asemenea că dozele mici de etamon favorizează, iar dozele mari împiedică acţiunea adrenalino-secretoare a Ach şi K asupra medulosuprarenalei.

Faptul că etamonul, favorizează în doză mică acţiunea Ach, ne-ar putea face să întrebuinţăm acest medicament în hipertensiune. Dar acţiunea sa este foarte fugace şi limita între doza favorizantă faţă de Ach şi doza cu acţiune specifică ce poate produce moartea este greu de stabilit. Etamonul este un medicament care trebuie înlăturat din terapeutică.

Cercetările noastre sînt incomplete, dar ele arată greşelile ce s-au făcut pînă acum în interpretarea acţiunii etamonului. Scopul nostru în cercetările

de farmacodinamie nespecifică fiind aplicaţia terapeutică, am întrerupt cercetările asupra acestei substanţe, care credem noi, nu mai poate fi întrebuinţată la om.

4. VITAMINA C

Am descris la vitamine, pe lîngă *acţiunea specifică*, proprie fiecărei vitamine, o *acţiune nespecifică* sau vegetativă, care poate fi aceeaşi pentru mai multe vitamine diferite.

Autorii care au lucrat pînă acum, au susţinut că vitamina C măreşte contractilitatea inimii de broască, care după 1—2 ore se opreşte în sistolă. S-a obţinut cu vitamina C contracţia splinei.

Am arătat că vitamina C inactivează nu numai factorii adrenoxidanţi, fenomen cunoscut anterior, dar şi colinesteraza şi că favorizează astfel şi acţiunea Adr şi Sy şi acţiunea Ach.

Cînd organele terminale au un raport interreacţional ridicat, vitamina C favorizează mai mult factorii excitatori decît pe cei inhibitori şi prin urmare, stimulează toate organele terminale. Ea favorizează mai mult acţiunea Sy şi a ionului Ca pe organele Sy + Ach — (inimă şi vasele circulaţiei generale) şi mai mult acţiunea Ach şi a ionului K pe organele Ach +Sy —, ca intestinul. Acest efect este datorit la două mecanisme: creşterea predominentă a reactivităţii pozitive (*R* +) a celulei efectoare (creşterea R + faţă de Sy şi de ionul Ca pentru organele Sy + Ach — şi creşterea R + faţă de Ach şi de ionul K pentru organele Ach + Sy —) şi pe de altă parte, inactivarea colinesterazei şi a factorilor adrenoxidanţi (acţiune antiacetilcolinolitică şi antiadrenoxidantă) care contribue la favorizarea acţiunii Ach şi Sy.

Acţiunea vitaminei C urmează *regula dozelor mici şi a dozelor mari* şi *regula raportului interreacţional.* Anumite doze au o acţiune inversă altora. Pe de altă parte, aceeaşi doză acţionează diferit, cînd RIR este scăzut sau crescut. Cînd RIR este scăzut, aceeaşi doză de vitamină C creşte mai mult reactivităţile negative decît reactivităţile pozitive şi produce o inhibiţie asupra inimii, iar cînd RIR este crescut, ea creşte mai mult R + decât R — şi produce o excitaţie.

Putem conchide că atunci cînd RIR este suficient de ridicat, vitamina C ridică pe toate organele mai mult R +. Ea stimulează prin urmare toate organele terminale.

Vitamina C stimulează adrenalinosecreţia, foarte probabil crescînd reactivitatea celulei pentru Ach şi K, care sunt adrenalinosecretori şi inactivînd colinesteraza favorizează astfel acţiunea Ach.

Am programat şi cercetări privind acţiunea vitaminei C asupra sistemului nervos. Cercetările au fost întreprinse împreună cu I. Niţescu şi alţi

colaboratori, studiind acţiunea vitaminei C asupra rezistenţei la efort. Aceste cercetări şi altele ne-au dus la ipoteza că vitamina C favorizează acţiunea Ach şi poate şi pe a ionului K (stimulanţi ai neuronului). În alte memorii, vom publica cercetările în detaliu. Avem în programul nostru de lucru cercetări asupra vitaminei C pe interoceptori şi cercetări cu vitamina C cu metoda reflexelor condiţionate şi cu metoda electroencefalografică. Vom putea avea astfel un studiu mai complet asupra modificărilor pe care le produce vitamina C asupra *mecanismului cortico-endocrino-efector* şi asupra *mecanismului echilibrant* din care vom putea trage importante deducţii terapeutice.

Noi considerăm, prin urmare, vitamina C, ca o substanţă activantă care acţionează în acelaşi fel ca şi vitamina H' şi medicamentele digitalice (MD). Vitamina C şi vitamina H' se deosebesc de MD prin faptul că ele nu posedă, ca aceste din urmă medicamente, proprietatea de a forma cu protoplasma o combinaţie durabilă, care este foarte importantă în terapeutică digitalică. Dar acţiunea acestor două vitamine este şi ea destul de durabilă, ceea ce ne-a îndreptăţit să le recomandăm, fiind utile în asociere cu medicamentele digitalice.

După terminologia noastră, vitamina C, activînd pe organul normal (cu un RIR suficient de ridicat) mai mult R + decît R —, este o *substanţă activantă excitatoare.*

În rezumat, aceste cercetări arată o acţiune mai complexă a vitaminei C. Acţiunea sa stimulantă asupra tuturor organelor terminale, asupra glandelor endocrine şi a sistemului nervos, trebuie să ne conducă la cercetări noi asupra mecanismului diferitelor acţiuni ale vitaminei C.

Aceste cercetări arată importanţa studiului acţiunii nespecifice a vitaminelor care se găsesc normal în organism. În anumite stări patologice, putem întrebuinţa vitamina C pentru a ridica tonusul organelor şi o putem asocia la diferite alte medicamente.

5. VITAMINA H'

Am susţinut în anul 1943 că vitamina H', dealtminteri ca toate vitaminele, înafară de *acţiunea sa specifică,* are o *acţiune nespecifică.* Am demonstrat atunci că vitamina H' favorizează acţiunea Ach. Cercetările noastre au arătat că Ach este indispensabilă producerii anticorpilor şi am emis ipoteza că această vitamină favorizează producerea de anticorpi.

Vitamina H' inactivează colinesteraza.

Cercetările mai noi pe care le-am publicat în anul 1950 ne-au condus la concluziile următoare:

Vitamina H' excită sau inhibă inima de broască şi excită intestinul. Fiind cercetată influenţa ei asupra presiunii sanguine la pisică, s-a crezut că vitamina H' nu ridică presiunea, dar favorizează net acţiunea hipertensivă a Adr. Ea

creşte pe toate organele mai mult reactivităţile pozitive (R +) decît reactivităţile negative (R —) şi aceasta, atît pe organele Sy + Ach —, ca inima, cît şi pe organele Ach + Sy —, ca intestinul. Ea favorizează, prin urmare, mai mult factorii excitatori, care pe organele Sy + Ach — sînt Sy şi ionul Ca şi pe organele Ach + Sy — sînt Ach şi ionul K. Dacă pe o inimă de broască aceeaşi doză poate provoca o inhibiţie pe un exemplar de inimă şi o excitaţie pe un altul, aceasta se produce din cauza variabilităţii dela un exemplar la altul a raportului interreacţional. Dar pe inima care prezintă un RIR suficient de ridicat, vitamina H′ exagerează mai mult R + decît R —.

Efectele depind de doză (*regula dozelor mici şi a dozelor mari*) şi de RIR (*regula raportului interreacţional*).

Aşadar, vitamina H′ exagerează în general mai mult R+. Este o substanţă activantă, ca şi vitamina C ca şi medicamentele digitalice. Ea se deosebeşte de MD prin faptul că nu formează cu protoplasma un complex de o atît de lungă durată ca MD (ceea ce asigură durabilitatea acţiunii ei). Acţiunea acestor vitamine (C şi H′) este totuşi în deajuns de durabilă şi aceste două vitamine pot fi adăugate cu succes în terapeutica cu MD.

După terminologia noastră, asupra unui organism normal (cu un RIR normal), vitamina H′, exagerînd mai mult R + decît R —, este o *substanţă activantă excitatoare* pe organele terminale.

După cum am dovedit în 1943, vitamina H′ trebuie să joace, prin acţiunea sa nespecifică, un rol biologic important în organism. Activînd factorii eficienţi şi mai ales factorii eficienţi excitatori, ea stimulează toate organele. Avem credinţa că vitamina H′ creşte şi reactivitatea centrilor şi a glandelor endocrine, favorizînd prin acţiunea sa nespecifică, acţiunea factorilor excitatori ai acestor ţesuturi. Programul nostru de viitor cuprinde acţiunea asupra centrilor studiată prin metoda reflexelor condiţionate şi prin metoda electroencefalografică.

6. ALCOOLUL ETILIC ŞI ALCOOLUL AMILIC

Cercetările farmacodinamice în domeniul alcoolilor sînt foarte numeroase. Rezultatele sînt însă foarte disparate şi contradictorii.

În programul de cercetări pe care l-am făcut cu privire la aceste substanţe, ne-am pus întrebarea dacă alcoolul etilic consumat în cantitate normală poate fi nociv. Această chestiune poate fi rezolvată studiind farmacodinamia nespecifică a alcoolului etilic şi a alcoolului amilic pe sistemul efector al organelor terminale, pe glandele endocrine şi pe sistemul nervos (mecanismul neuro-endocrino-efector). Ca totdeauna, în cercetările noastre studiem şi mecanismul echilibrant.

Am constatat că alcoolul etilic posedă asupra organelor terminale o acţiune specifică şi o acţiune nespecifică. Prin acţiunea sa nespecifică, el creşte reactivităţile organelor şi stimulează funcţiunile lor. Prin acţiunea sa specifică, dimpotrivă, alcoolul etilic împiedică acţiunea factorilor naturali. Pînă la o oarecare doză *care întrece cu mult consumul normal de alcool etilic*, această substanţă este un *medicament activant.* Dimpotrivă, alcoolul amilic, chiar în doză foarte mici, este o *substanţă frenatoare.* Am conchis prin aceste cercetări că alcoolul etilic, în cantităţile în care este consumat normal, departe de a fi nociv, este un medicament stimulant util organismului, în timp ce alcoolul amilic este foarte toxic şi vătămător.

În concepţia noastră, antigenele deslănţuie în organism liberarea de Ach, are este indispensabilă producerii de anticorpi, deoarece Ach stimulează producerea de globuline. Alcoolul etilic în doză moderată favorizează acţiunea Ach şi prin urmare, favorizează producerea de anticorpi şi imunitatea. El favorizează bineînţeles şi parafilaxia, care este o stare de hiperconcentraţie colinică a ţesuturilor, alăturată de imunitate.

În doză mică, alcoolul etilic, favorizînd acţiunea Ach, favorizează şocul parafilactic şi numai în doză mare, care împiedică acţiunea Ach, împiedică şi şocul parafilactic. Alcoolul amilic împiedecă chiar în doze foarte mici şocul parafilactic.

Vom continua cercetările prin metoda reflexelor condiţionate şi prin metoda electroencefalografică.

Amintim că cercetările lui Nikiforovski din 1910 şi cercetările ulterioare făcute de F. D. Fedorov, A. A. Lindberg şi alţii, cu metoda reflexelor condiţionate, au arătat că alcoolul, în doză mică, micşorează procesele de inhibiţie, ceea ce face să predomine procesele de excitaţie. Cu doze mari, se produce o scădere a fenomenelor de excitaţie şi apar fazele de egalizare, paradoxală şi ultraparadoxală. Dozele mari scad reflexele condiţionate. Rezultate similare au fost obţinute de M. I. Krasnogorski la copii.

7. NICOTINA

Pînă la o anumită doză, nicotina favorizează pe organele terminale Ach, ionul K şi histamina. În doză foarte mare, împiedică acţiunea Ach, K şi histaminei. Nicotina are şi o acţiune specifică. Pînă la o anumită doză, nicotina stimulează adrenalinosecreţia. În doză foarte mare, ea împiedică acţiunea adrenalinosecretoare a Ach şi a ionului K.

8. SUBSTANŢE SIMPATOFRENATOARE (S—fren—Sy şi S—fren—Adr) (YOHIMBINA, ERGOTAMINA, 883 F, 933 F, CHININA)[1]

a. Yohimbina (Y) este un alcaloid extras din *Corianthe yohimbe* (apocinee). Ea ar fi identică cu *Quebrachina*, alcaloid din *Quebracha blanca*, care este scoarţa plantei *Aspidosperma quebracho.* Farmacodinamia curentă ne prezintă yohimbina ca pe un vasodilatator al pielei, rinichiului, intestinului şi organelor genitale, acţiune care ar fi după unii periferică, după alţii centrală. Pe trenul posterior al broaştei, dozele mici ar fi vasodilatatoare şi dozele mari, vasoconstrictoare. Pe uterul izolat de iepure, yohimbina ar împiedica acţiunea excitatoare a Adr. Y ar excita în doză mică şi ar deprima în doză mare intestinul şi vezica. Ea ar stimula inima, şi în doză mică ar produce hipertensiune. În injecţie suboccipitală, ar produce anestezie şi hipotensiune. Pe intestin, dozele mici ar atenua efectul inhibitor al Adr., iar dozele mari l-ar accentua. Dozele toxice provoacă excitaţie cerebrală şi apoi fenomene paralitice de origine centrală. Acţiunea afrodisiacă a yohimbinei ar fi datorită vasodilataţiei generale şi excitaţiei centrilor medulari.

Cercetările făcute de autorii care ne-au precedat nu explică mecanismul de producere a fenomenelor şi autorii nu ajung la concluzii precise asupra acţiunii Y. Ei nu-şi dau seama că, dacă Y are o anumită influenţă asupra acţiunii unui mediator chimic sau ion, această substanţă trebuie să aibă aceeaşi influenţă faţă de acel mediator chimic sau faţă de acel ion la mai multe organe terminale şi la organele endocrine şi sistemul nervos. Autorii nu studiază, cum se studiază în farmacodinamia nespecifică, mecanismul cortico-endocrino-efector şi mecanismul echilibrant. Nu ne interesează farmacodinamia decît din punctul de vedere al acţiunii terapeutice, în care noi acţionăm asupra organismului întreg prin medicamente. Or, medicamentele acţionează atît pe sistemul nervos, cît şi pe cel endocrin şi pe sistemul efector al organelor terminale şi cele trei acţiuni sînt interdependente. Aşadar, noi nu ne putem pronunţa asupra acţiunii terapeutice a unui medicament, acţiune care reprezintă scopul ultim al cercetărilor în medicină, decît dacă studiem în acelaşi timp acţiunea medicamentului respectiv asupra celor trei sisteme. Nu vom putea, în adevăr, să stabilim interdependenţa celor trei acţiuni, fără a studia cele trei acţiuni pe sistemul nervos, pe sistemul endocrin şi pe sistemul efector al organelor terminale.

Am început cercetarea pe organul terminal. O vom continua pe sistemul endocrin şi pe sistemul nervos. Ceea ce prezentăm aici, nu este aşadar decît

---

[1]) D. Danielopolu, Marin Popescu, S. Simionescu-Carapancea, S. Fotino, M. Corneanu, M. Paţac.

începutul cercetărilor noastre, pentru a demonstra principiile farmacodinamiei nespecifice.

Acţiunea vasodilatatoare este considerată de unii autori ca periferică şi de alţii, ca centrală. Autorii care au constatat că Y decontractă uterul de iepure, fenomen ce trebuie controlat, au crezut că ea împiedică acţiuhea S-mim a Adr. Noi am arătat că Adr contractă uterul de iepure prin liberarea de Ach. S-a constatat că Y inversează acţiunea vasoconstrictoare a Adr, fără să se explice mecanismul de producere a fenomenului. O serie de alte cercetări contradictorii ne arată insuficienţa mijloacelor de studiu ale farmacodinamiei curente, care nu are o bază fiziologică.

Cercetările noastre au arătat că Y împiedică acţiunea S-mim a Adr, în general pe toate organele, afară de miocard şi că ea împiedică în acelaşi timp şi acţiunea S-mim a ionului Ca, acţiune care manifestă pe toate organele inclusiv miocardul.

Demonstrăm că inversarea acţiunii vasoconstrictoare a Adr prin Y este datorită faptului că Y împiedică acţiunea S-mim a Adr, fără să împiedice acţiunea P-mim (vasodilatatoare) a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr. Vasodilataţia produsă de Adr, după Y este, prin urmare, datorită acţiunii P-mim (vasodilatatoare) a Ach, care nu mai este compensată de acţiunea S-mim (vasoconstrictoare) a Adr, care a fost împiedicată de Y. Dacă, în adevăr, după ce am tratat vasele cu Y, le tratăm şi cu atropină, care împiedică acţiunea Ach, Adr nu mai provoacă nici vasoconstricţie, nici vasodilataţie, deoarece acţiunea S-mim a Adr a fost împiedicată de Y şi acţiunea P-mim a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr, a fost împiedicată de atropină.

Din cercetările noastre rezultă, prin urmare, că Y este, pe organul terminal, un *simpatofrenator complet*, deoarece împiedică acţiunea S-mim a tuturor factorilor eficienţi S-mim: Adr şi ionul Ca.

d. Ergotamina. În cercetările lor, autorii care ne-au precedat ajung la concluzia că ergotamina este un paralizant al terminaţiilor simpatice vasconstrictoare şi un favorizant al mecanismului central dilatator. De aceea, ergotamina este considerată ca un simpaticolitic. Unii autori susţin că ergotamina are o acţiune colinergică. Ergotamina şi ergotoxina ar creşte reactivitatea vagului la stimularea electrică şi la Ach. Această concepţie este profund greşită.

Cercetările noastre asupra ergotaminei arată că ea are aceeaşi acţiune simpatofrenatoare faţă de acţiunea S-mim a Adr şi că inversarea acţiunii vasoconstrictoare a Adr după ergotamină se explică prin mecanismul relatat mai sus în ce priveşte acţiunea yohimbinei. Nu am cercetat încă acţiunea ergotaminei faţă de acţiunea S-mim a ionului Ca. Credem că ergotamina are, în această privinţă, aceeaşi acţiune ca şi yohimbina.

Pentru motivele expuse cu ocazia examinării acțiunii yohimbinei, am introdus în planul nostru de cercetări studiul acțiunii ergotaminei pe sistemul nervos şi pe sistemul endocrin. Ne vom servi în acest studiu de metodele cele mai fiziologice.

c. 883 F şi 933 F. Aceleaşi erori au fost făcute în farmacodinamia clasică cu privire la aceste medicamente. Asupra acestor substanțe au apărut numeroase publicații care sînt ininteligibile, deoarece autorii lor nu au studiat mecanismul de producere a fenomenelor. Ele inversează acțiunea vasoconstrictoare a Adr prin acelaşi mecanism ca cel descris de noi pentru yohimbină şi ergotamină. Nu am cercetat încă acțiunea simpatofrenatoare față de ionul Ca. Credem că față de acțiunea acestui ion, ergotamina, yohimbina, 883 F şi 933 F au o acțiune identică.

Am cercetat cu yohimbină acțiunea antagonistă față de medicamentele digitalice pe inima de broască şi am constatat că există în această privință, un antagonism. MD favorizează pe inimă acțiunea ionului Ca, în timp ce yohimbina împiedică această acțiune. Yohimbina inversează pe inima de broască acțiunea ionului Ca, care din sistolică devine diastolică. Inima se opreşte în diastolă, prin faptul că acțiunea S-mim a ionului Ca a fost împiedicată şi a rămas numai acțiunea P-mim (inhibitoare) a ionului K, a cărui liberare este provocată de ionul Ca. Ionul K produce o inhibiție mai intensă după Y decît înainte de acest medicament, prin faptul că împiedică acțiunea S-mim a ionului Ca, a cărui liberare este provocată de ionul K.

Vom vedea că aceste cercetări ne dau indicații prețioase în terapeutică. Programul nostru de cercetări cuprinde studiul substanțelor 883 F şi 933 F asupra sistemului nervos şi a sistemului endocrin, întrebuințînd mijloacele cele mai fiziologice.

d. Chinina. În publicații anterioare, autorii au afirmat că chinina produce o accelerare a bătăilor inimii de broască, pe care ei o atribuie paraliziei vagului. Alții obțin cu chinină o rărire a inimii de mamifere. S-a semnalat de asemenea scăderea excitabilității inimii de broască şi a inimii de mamifere după chinină. Acest medicament produce şi o micşorare a contractilității, iar cu doze foarte mici, o creştere a ei. Alți autori nu obțin însă decît inhibiție. Interpretarea mecanismului de acțiune a chininei este imposibilă după datele farmacodinamiei curente. Cercetările noastre de farmacodinamie nespecifică au arătat că chinina are o acțiune nespecifică şi o acțiune specifică.

a) Acțiunea nespecifică se exercită prin împiedicarea acțiunii ionului Ca, ducînd astfel la predominența acțiunii ionului K. Aşadar, pe inimă (organ Sy Ach —), acțiunea nespecifică este inhibitoare, iar pe intestin (organ Ach + Sy —), excitatoare.

b) Acţiunea sa specifică este paralizantă atît asupra inimii, cît şi asupra intestinului.

Avem cercetări în curs privitoare la acţiunea chininei faţă de Adr şi Sy. În cercetările noastre, acţiunea chininei asupra glandelor endocrine şi a sistemului nervos va fi studiată cu metodele cele mai fiziologice.

În ce priveşte acţiunea simpatofrenatoare a substanţelor 883 F, 933 F, ergotaminei şi yohimbinei, mulţi autori au susţinut că ele împiedică acţiunea Adr (fără să explice prin ce mecanism), dar nu şi pe aceea a Sy. Nu credem în această diferenţă. Cercetările noastre sînt în curs.

Marea greşeală făcută de autorii care au studiat acţiunea yohimbinei, ergotaminei şi substanţelor 883 F şi 933 F, a fost că ei au crezut într-o acţiune paralizantă a simpaticului. Cercetările noastre au arătat acţiunea parasimpatofrenatoare a lor.

9. SUBSTANŢE EXCLUSIV PARASIMPATOFRENATOARE

a. Atropina. Cercetările noastre privind rolul atropinei asupra funcţiunilor miocardului la om, au început în anul 1906. Am continuat mai tîrziu cercetările privind modificările aduse de această substanţă la om pe presiunea generală, esofag, stomac, intestinul subţire şi colon. În urmă, am întreprins nenumărate cercetări experimentale. În anul 1923, am descris proba atropinei şi a ortostatismului, care ne permite să studiem în mod izolat tonusul de sens simpatic şi tonusul de sens parasimpatic. Am arătat că, în proba atropinei şi a ortostatismului, noi înscriem efectele pe organul terminal, dar ele sînt rezultatul unei modificări a mecanismului circular amfotrop general. Amfotonia, hipoamfotonia etc., pe care le-am descris în anul 1923, pe baza acestei probe, au fost stabilite după modificările produse de atropină asupra ritmului cardiac. Dar aceste modificări nu sînt decît *expresia* modificărilor în aceste stări ale organismului întreg, cuprinzînd sistemul nervos, sistemul endocrin şi sistemul efector al organelor terminale.

Atropina este unul dintre medicamentele cele mai utile în cercetarea fiziologică şi în aplicaţia terapeutică.

Rezumăm mai jos concepţia noastră asupra acţiunii atropinei.

Atropina are două acţiuni: ea inactivează colinesteraza şi prin aceasta (împiedecînd acetilcolinoliza) favorizează acţiunea Ach (*acţiunea antiacetilcolinolitică*) şi în acelaşi timp, micşorează reactivitatea celulei efectoare a tuturor organelor terminale faţă de Ach, împiedicînd astfel acţiunea acestei substanţe (*acţiune parasimpatofrenatoare*). Asupra celulei endocrine şi a neuronului, atropina nu are decît o acţiune antiacetilcolinolitică (prin inactivarea colinesterazei).

Asupra țesutului efector al organelor terminale, am semnalat încă din anul 1912 efectele inverse ale atropinei în doză mică și în doză mare.

În doză mică, acțiunea antiacetilcolinolitică predomină asupra acțiunii parasimpatofrenatoare și în doză mare, acțiunea parasimpatofrenatoare predomină asupra acțiunii antiacetilcolinolitice. Așadar, în doză mică, atropina favorizează acțiunea Ach și în doză mare, o împiedică.

Am arătat în adevăr, că dozele mici de atropină răresc ritmul inimii, scad presiunea sanguină, excită esofagul, stomacul, ileonul, musculatura voluntară, pe cînd în doză mai mare, accelerează inima, ridică presiunea sanguină și inhibă esofagul, stomacul, ileonul și musculatura voluntară.

Asupra celulei endocrine (am studiat numai acțiunea atropinei pe medulosuprarenală), acest medicament favorizează acțiunea Ach, care este stimulantul natural al adrenalinosecreției.

Asupra neuronului, atropina, prin acțiunea sa antiacetilcolinolitică, favorizează acțiunea Ach și stimulează neuronul. Cercetările noastre și ale colaboratorilor noștri, precum și cercetările colaboratorului nostru Gh. Arsenescu, nu lasă nicio îndoială asupra acțiunii excitante a atropinei asupra neuronului.

În cercetările asupra interoceptorilor, noi am emis ipoteza după care neuronul, în toată întregimea sa (corpul celular, prelungirile și terminațiile sale), trebuie să fie excitat pretutindeni de substanțele care favorizează Ach (poate și ionul K) și frenat de substanțele care împiedică această substanță.

În cercetările noastre pe interoceptori, făcute în colaborare cu Marin Popescu și Andrei Mîrza, am constatat că atropina excită interoceptorii și am interpretat această acțiune prin influența sa favorizantă față de Ach (acțiune antiacetilcolinolitică).

b. Scopolamina și hiosciamina. In cercetările noastre pe organul terminal, aceste două substanțe împiedică numai acțiunea Ach. Ele nu au, ca atropina, o acțiune inversă în doză mică și în doză mare. Acțiunea împiedecătoare față de Ach este mult mai intensă decît aceea a atropinei.

Avem în curs cercetări asupra acțiunii nespecifice a scopolaminei și hiosciaminei față de stimulanții naturali ai glandelor endocrine și ai țesutului nervos.

Atropina, hiosciamina și scopolamina au proprietatea de a împiedica pînă la o anumită doză numai acțiunea Ach, fără să împiedice acțiunea histaminei și a ionului K, ceea ce ne permite să distingem fenomenele de origine acetilcolinică de fenomenele de origine histaminică și potasică.

10. SUBSTANŢE PARASIMPATOFRENATOARE — Ach (P-fren-Ach), PARASIMPATOFRENATOARE — K (P-fren-K) ŞI HISTAMINOFRENATOARE (H-fren)

Descriem aici substanţe care sînt în acelaşi timp (în grad diferit) P-fren-Ach, P-fren-K şi H-fren. Unele din ele erau considerate ca fiind numai H-fren, ceea ce a indus autorii în eroare în chestiunea mecanismului şocului parafilactic.

a. P i r a m i d o n u l. Am arătat că piramidonul este P-fren-Ach şi H-fren. Cercetările în problema influenţei acestor medicamente asupra ionului K sînt în curs. În cercetările noastre, piramidonul este convulsivant şi provoacă o exoftalmie foarte intensă pe cîine.

b. C a f e i n a. Nenumărate cercetări anterioare au fost făcute asupra acţiunii cafeinei pe organele terminale şi pe centri. Rezultatele autorilor sînt contradictorii, deoarece mecanismul de producere a fenomenelor obţinute, ce nu poate fi explicat decît pe baza principiilor farmacodinamiei nespecifice, nu a fost studiat.

Iată rezultatul cercetărilor făcute în Institutul nostru de S. S i m i o n e s c u şi de noi pe organul terminal, pe baza farmacodinamiei nespecifice.

Cafeina are două acţiuni: *nespecifică* şi *specifică.*

α. Prin acţiunea sa nespecifică, acest medicament împiedică acţiunea Ach şi a ionului K, ceea ce face să predomine acţiunea factorilor antagonişti Sy şi Ca. Prin această acţiune nespecifică, ea excită miocardul (organ Sy + Ach —) şi inhibă intestinul (organ Ach + Sy —).

β. Acţiunea specifică a cafeinei este atît pe organele Ach + Sy —, cît şi pe organele Sy + Ach —, de sens negativ.

γ. Cafeina împiedică şi acţiunea histaminei.

Aşadar, acţiunea sa nespecifică este P-fren-Ach, P-fren-K şi H-fren.

Nu am cercetat acţiunea cafeinei pe organele endocrine. În ce priveşte acţiunea ei pe centri, I. V. Z a v a d s k i în 1908 şi P. M. N i k i f o r o v s k i în 1910 au arătat în laboratorul lui I. P. P a v l o v că reflexele condiţionate sînt intensificate prin cafeină. L. O. Z e v a l d şi E. A. G a l i k e au constatat că dozele mici de cafeină, intensifică procesele de excitaţie, iar dozele mari, provoacă fenomenul de inhibiţie supraliminară şi scad intensitatea reflexelor. Mulţi alţi autori sovietici s-au ocupat de acţiunea cafeinei în comparaţie cu acţiunea bromului. Va fi interesant de cercetat acţiunea cafeinei faţă de acţiunea Ach pe centri.

c. T e o f i l i n a. Acţiunea sa nespecifică este parasimpatofrenatoare faţă de Ach şi ionul K şi histaminofrenatoare. Împiedică şocul parafilactic. Excelent medicament antiparafilactic.

d. Atebrina. Găsim în literatură că atebrina provoacă o scădere a presiunii sanguine. După unii autori, acest medicament ar produce o vasoconstricție periferică. Atebrina ar împiedica fibrilația ventriculară adrenalino-cloroformică. Pe preparatul inimă-plămîn, atebrina ar micşora contracțiile cardiace, ar provoca extrasistole, bloc atrio-ventricular, fibrilație auriculară şi ar opri inima în diastolă. După atebrină, splina uneori se contractă, alteori se relaxează. Excitația capătului central al unui nerv senzitiv care produce hipertensiune, nu mai produce acest fenomen după atebrină. Dozele mici de atebrină ar excita uterul gravid sau negravid de iepure sau cobai. Dozele mari mai întîi ar excita şi apoi ar paraliza uterul. Atebrina ar paraliza terminațiile nervoase în muşchi.

Steinberg susţine că atebrina este puţin toxică şi că pisica este cea mai senzibilă. Acest medicament ar produce o inhibiție de scurtă durată a sinapselor parasimpatice. Ea ar inhiba musculatura netedă şi nu ar avea nicio acțiune pe muşchiul voluntar.

În toate aceste cercetări, foarte disparate şi contradictorii, autorii nu au studiat mecanismul de producere a fenomenelor. Iată rezultatele cercetărilor noastre, făcute pe baza principiilor farmacodinamiei nespecifice.

Atebrina are o acțiune nespecifică şi o acțiune specifică.

α. *Acțiunea nespecifică* constă în micşorarea reactivității P-mim a celulei efectoare pe organul terminal față de Ach (acțiunea parasimpatofrenatoare-Ach), față de ionul K (acțiunea parasimpatofrenatoare-K), şi față de histamină (acțiune histaminofrenatoare).

Această acțiune este slabă pe muşchiul abdominal de broască. Este foarte intensă pe inima izolată de broască, destul de slabă şi tranzitorie pe aparatul circulator la cîine. Ea este intensă şi de lungă durată pe intestin.

β. *Acțiunea specifică* constă într-un efect paralizant pe inima de broască şi pe intestinul şi uterul de şobolan şi într-un efect excitant pe muşchiul abdominal de broască.

Se poate distinge foarte bine acțiunea specifică de cea nespecifică. Astfel, pe inima de broască, atebrina, prin acțiunea sa nespecifică, împiedicînd factorii inhibitori (Ach şi K), ar trebui să fie excitatoare. Or, ea este paralizantă, ceea ce nu se poate explica decît printr-o altă acțiune, cea specifică. Pe muşchiul de broască, atebrina, prin acțiunea sa nespecifică, împiedică acțiunea factorilor excitatori şi prin urmare, prin această acțiune, trebuie să fie paralizantă. Or, ea este excitatoare, ceea ce nu se poate explica decît printr-o altă acțiune, cea specifică.

Atropina potențează pe aparatul circulator al mamiferelor acțiunea histaminofrenatoare, deşi prin acțiunea sa, atropina nu este histaminofrenatoare.

Am semnalat anterior acelaşi fenomen cu anterganul, care nu este histaminofrenator pe aparatul circulator, dar capătă această acţiune după atropinizarea animalului. Această constatare are o deosebită importanţă terapeutică.

Semnalăm faptul că celula efectoare a diferitelor organe terminale răspunde în mod inegal la acţiunea nespecifică a atebrinei. Atebrina este un excelent medicament antiparafilactic.

Nu am cercetat încă acţiunea atebrinei pe medulosuprarenală şi pe sistemul nervos.

e. 2339 R-P, 3277 R-P, antistin. Aceste substanţe sunt denumite «histaminolitice». Cercetările noastre au arătat că aceste substanţe au o acţiune directă pe celula efectoare, împiedecînd acţiunea histaminei. Pentru aceste motive, le-am denumit substanţe histaminofrenatoare. Prin faptul că ele au fost lansate în comerţ pentru a fi întrebuinţate în terapeutică ca substanţe împiedecătoare ale histaminei, autorii care au studiat mecanismul de producere a şocului parafilactic, constatînd că ele împiedică şocul, au conchis că şocul parafilactic este provocat prin liberare de histamină. Or, cercetările noastre au arătat de mult timp că aceste trei substanţe împiedică atît acţiunea histaminei (acţiune H-fren), cît şi acţiunea Ach (acţiune P-fren-Ach) şi a ionului K (acţiune P-fren-K). Aşa dar, nu ne este permis ca, pe baza acţiunii antişoc a acestor substanţe, să afirmăm că şocul parafilactic nu este provocat de liberarea de Ach, ci de liberarea de H, din moment ce ele împiedică acţiunea amîndorora.

În concepţia noastră, şocul parafilactic este provocat de liberarea de Ach, iar liberarea de H este secundară şocului. Avem, de sigur, toate motivele să întrebuinţăm aceste substanţe în afecţiunile parafilactice, deoarece ele împiedică Ach, H şi ionul K (cercetările noastre arată că în şoc, ionul K joacă deasemenea un rol important). Dar nu putem întrebuinţa aceste substanţe pentru a demonstra că şocul parafilactic este histaminic şi nu acetilcolinic, din moment ce împiedică acţiunea şi a Ach, şi a H.

Cercetările noastre au arătat că acţiunea P-fren-Ach, P-fren-K şi H-fren nu se produce în acelaşi grad. Cu *2339 R—P* şi *3277 R —P* este greu să se stabilească cantitatea care să împiedice acţiunea H, fără să împiedice acţiunea Ach şi a ionului K. Antistinul are însă o acţiune H-fren puţin intensă şi numai după o doză destul de mare, devine şi P-fren-Ach şi P-fren-K. Posedăm, aşa dar, în antistin, o substanţă care ne permite să nu acţionăm decît asupra efectului H, dacă nu întrebuinţăm o doză prea mare. Or, am arătat că cu doze nu prea mari de antistin, care sunt exclusiv H-fren, antistinul nu împiedică şocul parafilactic (pentrucă el este provocat prin liberarea de Ach) în timp ce atropina, scopolamina şi hiosciamina, care sînt exclusiv P-fren-H, împiedică şocul parafilactic.

Exemplul acestor substanțe ne arată cît poate să ne inducă în eroare și în cercetările experimentale și în terapeutică, întrebuințarea de medicamente care nu au fost studiate pe baza principiilor farmacodinamiei nespecifice.

Programul nostru de cercetări cuprinde și studiul acestor substanțe pe sistemul nervos și pe medulo-suprarenală.

f. Cocaina, tutocaina, pantocaina, novocaina. Crecetările făcute anterior asupra acțiunii tuturor acestor substanțe pe diferite organe, sînt foarte numeroase, dar ele s-au limitat la stabilirea de fapte, fără a clarifica mecanismul de producere a fenomenelor. Iată câteva date găsite în literatură. Pe iepure și pe cîine, cocaina inhibă inima, fenomen care este considerat ca avînd o origine centrală, deoarece se produce și după atropină (?). Cocaina scade excitabilitatea inimii izolate de broască. Cu doze mari, inima își rărește bătăile și se produce aritmie. După cocaină, excitația vago-simpaticului nu mai produce oprirea inimii. Doze mari de cocaină provoacă și bloc atrio-ventricular. Cocaina ar fi vasoconstrictoare. Ea ridică presiunea sanguină. Pe organe izolate, produce o vasodilatație. Pe piele și pe mucoase, produce o vasoconstricție. Travaliul mușchiului de broască crește după cocaină. După o doză mare, mușchiul devine inexcitabil la curentul electric. Musculatura digestivă și uterină sînt mai întîi excitate și apoi inhibate prin cocaină. Novocaina (procaina) are pe mușchi și pe nervi aceeași acțiune ca și cocaina. Hazard afirmă că procaina scade excitabilitatea terminațiilor parasimpatice față de Ach și exagerează excitabilitatea terminațiilor simpatice față de Adr. Pe cîine, iepure și cobai, cocaina ar exercita o acțiune antagonistă Ach. Autorul nu poate explica aceste fenomene. Fromel consideră novocaina ca avînd o acțiune antiadrenalinică, antiacetilcolinică și antihistaminică.

Beurien, studiind acțiunea procainei în astmul bronșic, conchide că acest medicament nu modifică terenul vegetativ, nici starea alergică a astmaticilor și că el acționează scăzînd sensibilitatea terminațiilor neuro-vegetative bronho-pulmonare, opunîndu-se astfel reflexelor patologice care sînt la baza bronho-constricției. Alți autori au susținut că eficacitatea incontestabilă a novocainei în astm este datorită unei vasodilatații în bronhii.

Ne dăm seama din toate aceste cercetări că mecanismul de acțiune a acestor medicamente este cu totul obscur, ceea ce a făcut ca întrebuințarea pe o scară largă în terapeutică, în special a novocainei, să nu aibă nicio bază științifică.

Totuși, novocaina a dat unele rezultate în unele boli care ne fac să credem în marea utilitate a acestei substanțe în terapeutică. Metoda Vîșnevski a dat în diferite afecțiuni, rezultate excelente. Studiul mecanismului de acțiune a novocainei necesită intense cercetări. După principiile farmacodinamiei nespecifice, va trebui să studiem mecanismul cortico-endocrino-efector și meca-

nismul echilibrant în acțiunea acestei substanțe. Dăm aici numai cercetările făcute pe organul terminal. Ele nu ne pot da decît primele indicații, pînă la data la care se va studia acțiunea acestui medicament și pe sistemul nervos și pe sistemul endocrin.

Cercetările noastre arată că procaina împiedică pe organul terminal acțiunea Ach, a ionului K și a histaminei.

Rezumăm mai jos rezultatele cercetărilor noastre.

1. În general, cele patru substanțe au o acțiune similară, cu unele excepții.

2. Din punctul de vedere al acțiunii lor nespecifice, cele patru substanțe au pe organul terminal o acțiune frenatoare asupra Ach, a ionului K și a histaminei. După nomenclatura noastră, aceste substanțe au o acțiune parasimpatofrenatoare față de Ach (P-fren-Ach), parasimpatofrenatoare față de ionul K (P-fren-K) și histamino-frenatoare (H-fren).

Acțiunea lor depinde și de organ. În timp ce pe intestin, constatăm o acțiune P-fren-Ach și P-fren-K, pe mușchiul de broască, ele nu sînt P-fren decît față de Ach. Acest fapt arată odată mai mult că cele patru reactivități pe care le-am descris pentru celula efectoare a organului terminal (RS-mim față de Sy, RP-mim față de Ach, RS-mim față de ionul Ca și RP-mim față de ionul K) sînt cu totul distincte unele de altele și că o reactivitate față de un organ este distinctă de aceeași reactivitate față de alt organ. Pentru acest motiv, urmînd regulele farmacodinamiei nespecifice, trebue să studiem fiecare medicament pe diferite organe.

Am găsit o diferență între cele patru substanțe în ceea ce privește acțiunea lor nespecifică față de Ach și de ionul K pe mușchiul abdominal de broască. În timp ce tutocaina nu împiedică decît Ach, pantocaina împiedică și ionul K.

3. Înafară de acțiunea nespecifică a acestor substanțe, descriem o acțiune specifică, care pe inimă (organ Sy + Ach —) este paralizantă, iar pe intestin (organ Ach + Sy —), este mai întîi excitatoare și apoi paralizantă. Pe inimă, aceste substanțe micșorează contractilitatea. Or, ele ar trebui s-o mărească, dacă ar fi vorba de o acțiune nespecifică, căci prin această acțiune, ele împiedică factorii inhibitori (Ach și K). Trebuie să admitem, prin urmare, o acțiune specifică.

Pentru a diferenția acțiunea nespecifică de acțiunea specifică a medicamentelor, am întrebuințat termenii următori: *efect inhibitor* pentru micșorarea proprietăților fundamentale prin acțiunea nespecifică, *efect excitator* pentru creșterea lor prin acțiunea nespecifică, *efect paralizant* pentru micșorarea lor prin acțiunea nespecifică și *efect contracturant*, pentru creșterea lor prin acțiunea nespecifică.

4. Nu avem nicio probă pentru a afirma că aceste substanțe excită simpaticul. Împiedicînd Ach, Sy produce un efect mai intens, pentrucă simpaticul este eliberat de substanța antagonistă.

5. Avem convingerea că, pentru organele terminale care au un sistem intramural, aceste substanțe acționează și asupra acestui sistem. Dar este sigur că ele acționează și direct asupra celulei efectoare a organelor terminale. Știm că pe terminațiile senzitive, novocaina are un efect frenator.

În toate cercetările noastre de farmacodinamie nespecifică pe organul terminal noi trebuie să ținem seama de acțiunea lor pe celula efectoare, pe terminațiile senzitive centrifuge, pe terminațiile centripete și pe sistemul intramural și să căutăm pe cît posibil să diferențiem una de alta diversele acțiuni.

6. Am spus în capitolele anterioare că medicamentele introduse în circulație acționează pe cele trei sisteme — nervos, endocrin și efector. Noi admitem însă că unele medicamente au o acțiune specială predominentă asupra unor țesuturi. Notăm acțiunea hipnoticelor pe sistemul nervos, acțiunea cocainei, novocainei etc. asupra terminațiilor senzitive. Dar totdeauna trebuie să cercetăm și acțiunea pe toate țesuturile organismului.

7. Din punct de vedere terapeutic, aceste substanțe fiind P-fren-Ach, P-fren-K și H-fren, pot fi întrebuințate în tratamentul tuturor sindroamelor în care Ach, ionul K și H, joacă un rol în producerea lor (astm și toate sindroamele parafilactice etc.). Ele sînt utile în ceea ce am denumit *frenoterapie.* Sînt antagoniste substanțelor activante (care fac parte din ergoterapie) și pot fi asociate cu ele, pentru a le corija unele acțiuni.

Dar, aceste considerații sînt făcute numai pe baza cercetărilor întreprinse pe organul terminal și nu putem pretinde că am soluționat mecanismul efectelor terapeutice înainte de a studia pentru fiecare medicament, mecanismul neuro-endocrino-efector.

8. Ach, ionul K și ionul Ca (injectați în aortă), precum și excitația splanchnicului, provoacă o adrenalinosecreție. După o doză nu prea puternică, tutocaina sau cocaina fiind injectate intraaortic, splanchnicul nu mai produce nimic, în timp ce Ach și ionul K provoacă o adrenalinosecreție mai intensă decît înainte. După doze mai mari de tutocaină sau de cocaină, nici Ach nu mai produce adrenalinosecreție, în timp ce adrenalinosecreția provocată de KCl este și mai intensă. Aceste cercetări duc la următoarele concluzii.

a) Adrenalinosecreția continuă și este mult mai intensă după supresiunea splanchnicului prin anestezici locali. Fenomenul este datorit acțiunii favorizante a acestor medicamente față de acțiunea adrenalinosecretoare a Ach și K.

Fenomenul este datorit liberării glandei de sub acțiunea splanchnicului? Este ceea ce sîntem în curs de a cerceta.

b) Putem disocia acţiunea adrenalinosecretoare a splanchnicului de aceea a Ach şi a K, ceea ce ne permite să studiem separat influenţa acestor trei factori. Aceste cercetări ne-au condus la o concepţie personală asupra fiziologiei medulosuprarenale, pe care sîntem în curs de a o verifica.

c) Demonstrăm prin rezultatele noastre că medulosuprarenala poate funcţiona singură, fără nicio influenţă nervoasă şi că funcţionarea sa este asigurată în aceste condiţii de către ionul K.

d) Aceste cercetări arată că celulele cromafine posedă trei forme de reactivitate, distincte una de cealaltă: R faţă de Ach, R faţă de ionul K şi R faţă de ionul Ca. Toate sunt reactivităţi pozitive. Toate reprezintă o capacitate de reacţie faţă de factorii excitatori care sînt în special Ach şi ionul K şi în mai mică măsură ionul Ca.

g) β-ionona şi citralul. Găsim în literatură următoarele date asupra farmacodinamiei citralului şi β-iononei.

Citralul este o aldehidă aciclică naturală din seria terpenelor, care se găseşte în cantităţi mari în lămîi, în frunzele de lămîiţă, melisă etc. Cu acetonă, citralul dă β-ionona. Acţiunea acestor substanţe a fost studiată după îndemnul Prof. Balahovski, de Rohlin, Buţneţkaia şi colaboratori. Aceste substanţe ar fi antitiroidiene şi epitelizante. Ele favorizează acţiunea prolanului la şoarece şi intensifică acţiunea extractului antihipofizar asupra dezvoltării suprarenalelor. Pe ochiul de broască, împiedică acţiunea miotică a Ach şi a pilocarpinei. Pe intestinul de cobai, împiedică acţiunea histaminei. Pe vase, ele se produc în concentraţie mică, o puternică vasodilataţie şi împiedică acţiunea Adr. În concentraţii mai mari, acţiunea lor este vasoconstrictoare. Efectul citralului este mai pronunţat decît acela al β-iononei.

F. I. Dobromîlski aplică citralul local, în formele largino-pulmonare ale tuberculozei (acţiune analgezică, antiflogistică şi epitelizantă). A fost întrebuinţat de asemenea în aftolmologie, în tratamentul hipertiroidiilor, al hipertensiunii şi în crizele vegetative ale menopauzei.

Cercetările noastre pe organele terminale ne-au arătat că β-ionona şi citralul au o acţiune specifică proprie şi o acţiune nespecifică.

Prin acţiunea lor nespecifică, ele împiedică acţiunea Ach, a ionului K şi a H (acţiune P-fren-Ach, P-fren-K şi H-fren. Ele împiedică mai mult acţiunea H decît pe aceea a Ach şi mai mult acţiunea Ach decît pe aceea a ionului K. Ca şi anterganul, aceste medicamente nu au nicio acţiune faţă de Ach şi faţă de H pe aparatul circulator al cîinelui. Dacă asociem atropina, apar ambele acţiuni. Prin acţiunea lor specifică, β-ionona şi citralul dau un efect hipotensiv. β-ionona şi citralul împiedică şocul parafilactic şi ar fi recomandabile ca medicamente antiparafilatice. Acestea sînt primele rezultate pe

care le-am obţinut, dar va trebui ca să fie completate cu cercetări pe organismul întreg.

h. Soluţiile hiperconcentrate de clorură de sodiu şi de glucoză. În cercetările noastre, soluţiile hipertonice împiedică acţiunea Ach, a ionului K şi a histaminei (acţiune P-fren-Ach, P-fren-K şi H-fren). Acţiunea împiedicătoare a soluţiilor hipertonice asupra Ach este mai intensă decît aceea exercitată asupra ionului K şi a histaminei. Pînă la o anumită doză de soluţie hipertonică, adăugată în baia de Tyrode în care se găseşte organul izolat, putem să disociem acţiunea Ach de acţiunea Ach de acţiunea ionului K şi a H.

Soluţiile hipertonice împiedică şocul parafilactic; întrebuinţate pînă la o anumită doză, ele împiedică şocul parafilactic, împiedică acţiunea Ach şi nu împiedică acţiunea H, ceea ce ne arată că şocul parafilactic este provocat de liberarea de Ach.

11. HIPNOTICE

Am studiat pînă acum acţiunea luminalului, cloralului, cloralozei şi paraldehidei pe organul terminal, pe ţesutul cromafin medulosuprarenal şi pe centri.

Luminalul împiedică acţiunea Ach pe scoarţa cerebrală şi pe medulosuprarenală.

Luminalul are pe organul terminal (ireon, uter) o secţiune nespecifică (împiedică acţiunea Ach) şi o acţiune specifică (paralizează organul şi îl face insensibil la toţi factorii naturali excitatori şi la o substanţă străină ca $BaCl_2$).

Cloralul, prin acţiunea sa nespecifică, favorizează acţiunea Ach, K şi H. Prin acţiunea sa specifică, cloralul este contracturant şi apoi paralizant. Pentru a ajunge la paralizia organului, este nevoie să întrebuinţăm doze mult mai mari de cloral decît de luminal.

Nu am putut constata o acţiune nespecifică la cloraloză şi paraldehidă pe organul terminal. Acţiunea specifică este aceeaşi ca şi pentru cloral.

Luminalul scade acţiunea adrenalinosecretorie a Ach, în timp ce cloralul, chiar în doză mare, nu are nicio acţiune.

Pe centrii nervoşi, luminalul frînează acţiunea Ach. Cloralul, în doză mică favorizează acţiunea Ach şi în doză mare, o împiedică.

Cloralul poate fi întrebuinţat pînă la o anumită doză pentru a scade exclusiv reactivitatea ţesutului nervos (pînă la somn), fără a schimba pe aceea a organelor terminale şi a ţesutului endocrin. Astfel, medicamentul este foarte preţios pentru a stabili natura exclusiv nervoasă a unui fenomen.

Am arătat în capitolele anterioare că medicamentele introduse în circulația sanguină acționează pe cele trei sisteme: nervos, endocrin și efector. Dar noi admitem și o acțiune electivă. Hipnoticele au o acțiune frenatoare electivă asupra neuronului (acțiune nespecifică sau specifică), dar în același timp acționează și pe țesutul endocrin și pe țesutul efector al organelor terminale. Mecanismul acțiunii nespecifice și specifice a hipnoticelor va fi studiat în cercetări ulterioare.

12. ACȚIUNEA ACETILCOLINERGICĂ A ANTIGENELOR

Rezumăm aici concepția noastră asupra mecanismului imunității și parafilaxiei, trimițînd pentru detalii la publicațiile noastre anterioare.

Cercetările noastre au arătat că antigenul introdus în organism provoacă liberare de Ach (acțiune acetilcolinergică a antigenelor), care stimulează producția de globuline (acțiune globulinogenă a Ach) care, în contact cu antigenul și fără a se combina cu el, suferă modificări de ordin fizic care le dau o specificitate strictă față de antigenul respectiv, devenind anticorpi specifici.

Anticorpii specifici produc imunitatea (filaxia), iar acțiunea acetilcolinergică prelungită a antigenelor dă naștere la o hiperconcentrație colinică a țesuturilor, și anume o hiperconcentrație în complexul acetilcolinic (C Ach), presubstanță din care se liberează Ach. Ea produce o amfotonie cu predominență parasimpatică (amfotonie parafilactică). Parafilaxia este o stare produsă alături de imunitate și în strînsă legătură cu ea, motiv pentru care am propus termenul de *parafilaxie*, care nu este altceva decît *anafilaxia* lui R i c h e t. Termenul de anafilaxie este impropriu, deoarece această stare nu este contrarie filaxiei. Filaxia este specifică, în timp ce parafilaxia nu este specifică (ea este o stare identică, orice antigen ar fi în cauză), dar legată de un fenomen specific (filaxie).

Reintroducerea aceluiași antigen într-un organism în stare de filaxie-parafilaxie provoacă complexul antigen-anticorp, care (mai ales cînd acest complex acționează cu concursul alexinei) este însoțit de liberarea de Ach care produce șocul parafilactic (anafilactic).

Nu liberarea de histamină provoacă șocul. *Liberarea de histamină este secundară șocului.*

Rezumăm cîteva dintre experiențele noastre, care arată acțiunea acetilcolinergică a antigenului.

a) Antigenul provoacă pe ileon și uter, o contracție.

b) Atropina, scopolamina și hiosciamina, care împiedecă acțiunea Ach (fără să împiedice K și histamina H), împiedică și efectele Ach rezultată din acțiunea acetilcolinergică a antigenului.

c) Se poate pune întrebarea dacă în rezultatele noastre ar fi vorba, nu de o liberare de Ach, ci de o ridicare a reactivității organelor față de Ach (RP-mim-Ach). Se poate presupune de asemenea că antigenul provoacă pe organul izolat o contracție, inactivînd colinesteraza. În ambele cazuri însă, ar trebui ca acțiunea excitatoare a Ach pe intestin să fie exagerată după tratarea organului cu un antigen. Or, acest fenomen nu se produce.

Am constatat că unele antigene (în special serul de iepure), înafară de acțiunea acetilcolinergică, au o acțiune asemănătoare cu aceea a histaminei.

Iată una dintre experiențele noastre făcute pe ileonul terminal de cobai (fibră longitudinală). Serul de iepure (0, 1 — 1 cm^3 la o baie de 60 cm^3, Tyrode, 38°) provoacă o contracție. După hiosciamină, care împiedecă acțiunea Ach, fără să împiedece acțiunea histaminei, aceeași cantitate de antigen provoacă o contracție mai slabă (deși întrebuințăm 1—2 mg de hiosciamină). Dacă însă, după hiosciamină, adăugăm antistin într-o doză care împiedică numai acțiunea histaminei, serul de iepure nu mai provoacă contracție.

Suntem în curs de a cerceta dacă este vorba de prezența în serul de iepure a unei cantități mari de histamină sau de o acțiune histaminergică. Din primele cercetări ar rezulta că prima ipoteză este exactă.

În clasificarea substanțelor făcută de noi, antigenele fac parte din grupa *substanțelor activante*. Pe cînd medicamentele digitalice activează funcțiunile organelor ridicînd reactivitatea lor față de factorii naturali, antigenele provoacă liberarea unuia dintre factorii naturali care au un rol vital foarte important în organism: acetilcolina.

13. ACȚIUNEA HORMONILOR

Am arătat în publicațiile noastre anterioare că hormonii (ca și vitaminele), înafară de acțiunea lor *specifică*, deosebită dela un hormon la altul, au și o acțiune *nespecifică*, care poate fi aceeași pentru hormoni diferiți.

Prin această acțiune nespecifică, hormonii reglează reactivitatea organelor terminale și a neuronilor.

Sistemul nervos reglează secreția endocrină, care reglează reactivitatea organelor terminale. Pe de altă parte, prin căile centripete, influxul plecat dela organele terminale reglează reflex glandele endocrine și centrii nervoși. Vom da aici numai cîteva noțiuni, trimițînd pentru detalii la publicațiile noastre anterioare.

a) În concepția noastră, hormonul medulosuprarenal nu este Adr, ci complexul adrenalinic (C A), care întreține RS-mim-Sy a celulei efectoare a organului terminal și constituie în același timp presubstanța din care simpaticul scoate Sy. Un alt hormon este complexul acetilcolinic (C Ach), care întreține

RP-mim-Ach a celulei efectoare a organului terminal şi constituie presubstanţa din care parasimpaticul şi neuronul motor periferic scoate Ach. C A şi C Ach nu au niciun rol eficient şi întreţin numai R faţă de Sy, respectiv Ach.

C Ach întreţine şi reactivitatea sistemului nervos faţă de Ach şi constituie presubstanţa din care influxul nervos liberează în toţi neuronii (la extremitatea cilidraxului), Ach. Credem, de asemenea, că C Ach reglează şi reactivitatea glandelor endocrine.

b) Hormonii tiroidieni au nu numai o acţiune somatotropă şi metabolică, ci şi o acţiune nespecifică care explică amfotonia cu predominenţă în sens excitator în hipertiroidie şi a hipoamfotoniei în hipotiroidie. Ei întreţin reactivitatea pozitivă şi negativă a celulelor efectoare ale organelor terminale şi reactivitatea sistemului nervos.

c) Rolul reactivant al hormonilor paratiroidieni explică amfotonia din tetanie, descrisă de noi în anul 1926.

d) S. Simionescu a arătat că foliculina întreţine reactivitatea uterului faţă de Ach.

e) Împreună cu C. Vasilescu, S. Simionescu şi E. Velican am studiat reactivitatea organelor terminale şi modificările celulelor nervoase în sarcină şi după tratamentul prelungit cu foliculină + progesteron + prehipofisă.

D. Danielopolu şi Marin Popescu au arătat în 1944 că, pe fibra longitudinală a ileonului terminal de cobai (ultima porţiune a ileonului) şi pe uterul virgin de cobăiţă, raportul interreacţional (RIR) este foarte ridicat, astfel că este necesară o doză de 3—6 mg de Adr pentru a provoca inhibiţie. La aceeaşi dată, am arătat că RIR scade în timpul sarcinii şi că aproape de termen, obţinem o inhibiţie cu doze mici de Adr.

Am reluat aceste cercetări şi am studiat raportul dintre aceste modificări şi hormoni (D. Danielopolu, C. Vasilescu, S. Simionescu şi E. Velican). Am studiat în acelaşi timp modificările histologice în mai mulţi ganglioni vegetativi.

a) Am spus că pe uterul virgin de cobai şi pe fibra longitudinală a ileonului terminal de cobai, RIR este foarte ridicat şi că sînt necesare 3—6 mg de Adr pentru a-l inhiba. La cobaiul gravid, RIR scade atît pe uter, cît şi pe fibra longitudinală a ileonului terminal. Sînt suficiente cîteva zecimi de γ pentru a obţine o inhibiţie.

Aceste fapte arată că sarcina aduce după sine modificări ale RIR nu numai pe uter, dar în întreg organismul.

b) Pentru a ne da seama dacă este vorba aici de o intervenţie a hormonilor, am repetat aceste cercetări pe cobai masculi sau femele negravide care fuseseră trataţi în prealabil timp de cîteva săptămîni cu prehipofiză + folicu-

lină + progesteron. Am obţinut, atît pe uterul virgin, cît şi pe fibra longitudinală a ileonului terminal al cobaiului mascul sau femelă, aceleaşi modificări ca cele provocate la cobăiţă de sarcină avansată. RIR scade mult după acest tratament. În timp ce la cobaii netrataţi cu hormoni este nevoie de 3—6 mg de Adr pentru a se obţine o inhibiţie, obţinem la primii aceste fenomene cu cîteva zecimi de γ.

c) Am găsit în ganglionii vegetativi la cobăiţa negravidă şi la cobaiul mascul după tratamentul cu prehipofiză + foliculină + progesteron, aceleaşi modificări histologice ca şi la cobăiţa gravidă. La cobăiţa negravidă, tratată cu aceşti hormoni, uterul ia aspectul unei pseudo-gravidităţi.

Rezultă din aceste cercetări că hormonii reglează reactivităţile, atît pe cea a celulei efectoare a organului terminal, cît şi pe cea a celulei nervoase. Avem cercetări în curs privitoare la acţiunea hormonilor pe scoarţa cerebrală. Observaţiile noastre clinice arată că hormonii influenţează scoarţa cerebrală. În concepţia noastră, sistemul nervos reglează glandele endocrine, care reglează organele terminale; hormonii reglează sistemul nervos, iar organele terminale reglează acest sistem pe cale centripetă. Este evident că noi trebuie să studiem fiziologia glandelor endocrine în organismul întreg, în interrelaţie cu organele terminale şi cu sistemul nervos *(mecanismul cortico-endocrino-efector)*.

14. HISTAMINA

Am spus într-un paragraf anterior că histamina (H) nu poate fi considerată în stare normală ca un mediator chimic. Normal, histamina este, împreună cu alţi metaboliţi, un stimulent permanent al terminaţiilor senzitive în ţesuturi şi în acelaşi timp, un vasodilatator local.

În stările anormale, în care concentraţia în H creşte, ea produce o excitaţie mai intensă a terminaţiilor senzitive şi dă naştere la ceea ce am descris în 1924 şi în anii următori sub numele de « cerc vicios reflex » (angina de piept, ulcer gastric, hipertonie circulatorie, arterite, boala astmatică etc.). Hiperconcentraţia în histamină joacă un rol important şi în modificările în funcţiunea perceptivă a căilor senzitive, între altele în fenomenul durerii.

Histamina excită musculatura digestivă, bronhică, urinară, uterină etc. şi inhibă vasele. Dar sînt excepţii printre care găsim acţiunea inhibitoare în mare majoritate asupra uterului de şobolan şi de şoarece, acţiune obişnuit hipertensivă (cu excepţii) la iepure etc.

Am arătat efectul dublu al acestei substanţe asupra organului terminal. Histamina are pe toate organele terminale *o acţiune proprie* care este excitatoare. Dar ea declanşează intervenţia unui factor antagonist, pe care l-am denumit *factor anti-H*, care este inhibitor. Cînd acţiunea excitatoare proprie

a histaminei predomină asupra acțiunii inhibitoare a factorului anti-H, efectul produs de histamină este excitator; cînd dimpotrivă, predomină efectul inhibitor al factorului anti-H asupra acțiunii excitatoare proprii a histaminei, efectul este inhibitor. Această concepție este bazată pe următoarele fapte :

a) Deseori, pe același organ, dozele mici și dozele mari de histamină au un efect invers;

b) Histamina poate avea o acțiune difazică, excitatoare-inhibitoare;

c) Pe aceeași specie de animal, histamina poate fi excitatoare sau inhibitoare;

d) Substanțele histaminofrenatoare împiedică numai acțiunea excitatoare proprie histaminei și nu împiedică acțiunea inhibitoare a factorului anti-H, ceea ce explică faptul că, atunci cînd histamina este excitatoare, ea devine inhibitoare după această substanță, atunci cînd este inhibitoare, această acțiune se exagerează, iar cînd ea este difazică, acțiunea histaminei devine exclusiv inhibitoare;

e) Pe toate organele terminale ale tuturor speciilor de animale tratate cu aceste substanțe, histamina este inhibitoare, deoarece acțiunea sa proprie excitatoare este împiedicată de aceste substanțe și nu rămîne decît acțiunea inhibitoare a factorului anti-H.

Știm că la om și la majoritatea animalelor, histamina este hipotensivă. Trebuie să controlăm dacă substanțele histamino-frenatoare întrebuințate în terapeutică nu exagerează hipotensiunea în sindroamele hipotensive, caz în care ele ar trebui să fie contraindicate în aceste sindroame. Ne propunem să studiem în cercetări ulterioare această problemă. Am semnalat în 1943 faptul că substanțele histaminofrenatoare împiedică în același timp acțiunea Ach și a ionului K pe toate organele care sînt excitate de Ach și inhibate de Sy (organe Ach + Sy —). Dar aceste substanțe nu împiedică acțiunea histaminei, decît cînd ea este excitatoare. Ele exagerează dimpotrivă acțiunea acesteia cînd ea este inhibitoare. Substanțele histaminofrenatoare împiedică numai acțiunea excitatoare a H și nu împiedică acțiunea factorului anti-H.

Aceste substanțe nu împiedică acțiunea substanțelor inhibitoare ca adrenalina. Ele împiedică contracția acestor organe provocată de o substanță străină, ca $BaCl_2$. Am clasat substanțele care împiedică contracția și nu împiedică inhibiția într-o grupă aparte, pe care le-am denumit substanțe *anticontracturante sau kinetofrenatoare.*

Am studiat în același timp acțiunea histaminei asupra centrilor. Această substanță are o acțiune deprimantă.

a) În experiențe pe cîine și pe iepure, am arătat că histamina este deprimantă și antagonistă Ach. În adevăr, H împiedică acțiunea convulsivantă a Ach.

b) După teoria parafilaxei, şocul parafilactic este provocat de liberarea de Ach, liberarea de histamină fiind secundară şocului. Am comparat şocul parafilactic la cobai cu un acces epileptiform. Am reuşit să împiedicăm la cobaiul parafilactizat convulsiile. Animalul face şoc, chiar mortal, dar neînsoţit de convulsii.

Am descris cele patru faze ale şocului acetilcolinic: faza hipotensivă datorită acţiunii directe asupra inimii şi vaselor a Ach, faza neuro-adrenalinică (însoţită de convulsii), care tinde să corecteze hipotensiunea, dar care poate depăşi scopul (prima fază de apărare), faza histaminică, care tinde să corecteze hipertensiunea (a doua fază de apărare), dar care şi ea poate depăşi scopul, şi faza antihistaminică, care tinde să corecteze hipotensiunea şi care se produce prin factorul anti-H şi prin histaminază.

Aceleaşi faze se constată şi în şocul parafilactic.

În accesul epileptiform provocat de electroşoc şi în accesul epileptic, avem de considerat o fază de hipertensiune, o primă fază de apărare datorită hiperproducţiei de histamină şi o a doua fază de apărare care luptă împotriva hipotensiunii exagerate provocate de hiperhistaminemie.

15. AGENŢI FIZICI. HIPERTERMIE

Pînă acum am studiat acţiunea nespecifică a temperaturii ridicate şi a razelor Röntgen. Numai asupra hipertermiei putem da date precise. D. Danielopolu a arătat în clinică:

a) dispariţia sindroamelor paroxistice (angina de piept, tahicardia paroxistică, accesele epileptice etc.) în timpul febrei;

b) dispariţia în timpul febrei a fenomenelor parafilactice (astm etc.);

c) hiporeactivitatea ţesuturilor la acţiunea strofantinei şi a digitalei în timpul febrei;

d) hipoamfotonie şi în special hipoparasimpaticotonie în timpul febrei.

Am început cercetări experimentale în această problemă pentru a studia reactivitatea la Ach în hipertermie. Colaboratoarea noastră S. Simionescu a găsit că hipertermia pe organul izolat împiedică acţiunea Ach. D. Danielopolu, I. Bruckner, Maria Corneanu şi S. Rădescu au arătat că reactivitatea centrilor superiori la Ach este micşorată prin hipertermie. D. Danielopolu, I. Bruckner şi M. Corneanu au găsit că şocul parafilactic (care după teoria noastră este provocat prin Ach) nu se produce în timpul febrei. D. Danielopolu a arătat că digitala şi ezerina nu mai produc efecte datorită favorizării acţiunii Ach în hipertermie. Aceste cercetări confirmă ipoteza noastră bazată pe constatările clinice şi terapeutice.

VI. APLICAȚIILE FARMACODINAMIEI NESPECIFICE IN CERCETĂRILE DE FIZIOLOGIE

PROCEDEUL DE SATURAȚIE, PROCEDEUL DE ACTIVARE ŞI PROCEDEUL DE SATURAȚIE ŞI DE ACTIVARE ÎN STUDIUL ACȚIUNII FACTORILOR EFICIENȚI ŞI ÎN STUDIUL INFLUENȚEI MEDICAMENTELOR ŞI AGENȚILOR FIZICI ASUPRA ACȚIUNII FACTORILOR NATURALI PE ȚESUTUL EFECTOR AL ORGANELOR TERMINALE

1. PROCEDEUL DE SATURAȚIE

Am descris pînă acum mai multe reactivități deosebite ale celulei efectoare a organului terminal: *reactivitatea simpatomimetică față de Sy și Adr* (RS-mim-Sy), *reactivitatea parasimpatomimetică față de Ach* (RP-mim-Ach), *reactivitatea simpatomimetică față de ionul Ca* (RS-mim-Ca), *reactivitatea parasimpatomimetică față de ionul K* (RP-mim-K) şi *reactivitatea față de histamină* (RH).

Nu am studiat reactivitățile față de variațiile echilibrului acido-bazic.

Noi putem suprima fiecare din aceste reactivități prin diferite medicamente şi putem astfel să studiem acțiunea factorilor eficienți şi influența medicamentelor asupra acțiunii factorilor eficienți:

a) pe un organ terminal care posedă toate reactivitățile intacte;

b) pe un organ terminal care posedă numai reactivitățile pozitive şi la care am suprimat reactivitățile negative;

c) pe un organ la care am suprimat RP-mim-Ach, rămînîd intact RS-mim-Sy;

d) pe un organ la care am suprimat RS-mim-Sy, rămînînd intactă RP-mim-Ach;

e) pe un organ la care am suprimat RS-mim-Ca, rămînînd intactă RP-mim-K;

f) pe un organ la care am suprimat RP-mim-K, rămînînd intactă RP-mim-Ca;



g) pe un organ la care am suprimat diferite reactivităţi, rămînînd intactă reactivitatea faţă de histamină.

Putem, aşa dar, să studiem acţiunea factorilor eficienţi asupra unui organ căruia putem să-i suprimăm reactivităţile pe care le dorim, rămînînd intacte reactivităţile pe care vrem să lucrăm, ajungînd să putem lucra numai asupra unei reactivităţi.

Medicamentele pe care le întrebuinţăm curent pentru suprimarea reactivităţilor sînt următoarele:

a) Pentru a suprima RP-mim-Ach, întrebuinţăm în mod curent atropina. Credem însă că prezintă un mare interes întrebuinţarea în loc de atropină, a hiosciaminei sau a scopolaminei, substanţe care nu prezintă caracterele atropinei, de acţiune inversă în doză mică şi în doză mare.

Amintim că atropina, hiosciamina şi scopolamina împiedică acţiunea Ach şi nu împiedică acţiunea ionului K şi H. Amintim însă că pe muşchiul abdominal de broască, atropina în doză mică favorizează Ach şi în doză mare o împiedică şi că faţă de ionul K, favorizează acţiunea sa şi în doză mică şi în doză mare.

b) Pentru a micşora RS-mim, întrebuinţăm curent 883 F, 933 F, yohimbina şi ergotamina. Atragem atenţia asupra faptului că faţă de Adr, aceste substanţe pot fi întrebuinţate pentru a suprima RS-mim-Sy pe aproape toate organele, în afară de miocard, pe care aceste medicamente nu au nicio acţiune S-fren-Adr. Pînă acum, nu am găsit nicio substanţă care să prezinte această proprietate pe miocard. Avem însă unele rezultate pozitive cu chinina, dar aceste rezultate nu pot fi considerate ca definitive.

c) Pentru RP-mim-K, nu am găsit pînă acum nicio substanţă care să o suprime în mod izolat. Toate substanţele care suprimă RP-mim-K, suprimă în acelaşi timp RP-mim-Ach şi în doză mai mare şi R H. Substanţele pe care le întrebuinţăm în mod curent sînt: cafeina, piramidonul, atebrina, teofilina şi altele. Avem însă posibilitatea prin atropină, scopolamină şi hiosciamină, să suprimăm RP-mim-Ach, iar cu antistin (pînă la o anumită doză), să suprimăm reactivitatea faţă de H, lăsînd intactă RP-mim-K, pentru ca în urmă să lucrăm pe această din urmă reactivitate întrebuinţînd cafeina.

d) Pentru RS-mim-Ca întrebuinţăm curent yohimbina şi chinina, care pe toate organele, inclusiv *miocardul*, suprimă RS-mim-Ca.

e) Pentru R H, întrebuinţăm substanţele care împiedică histamina: antistinul, *2339 RP*, *3015*, *3277 RP*, piramidonul, teofilina, cafeina şi altele. Trebue să se ştie că aceste substanţe împiedică în acelaşi timp şi acţiunea Ach şi ionului K, dar în alte doze, şi că nu avem posibilitatea cu aceste substanţe să disociem acţiunea Ach şi acţiunea H, ceea ce este foarte important în studiul mecanismului de producere a şocului parafilactic.

Cu toate că unele substanţe modifică mai multe reactivităţi în acelaşi timp, ele ne sînt foarte utile în procedeul de saturaţie. Avem toate posibilităţile, întrebuinţînd mai multe substanţe frenatoare, să studiem acţiunea factorilor eficienţi şi a medicamentelor şi agenţilor fizici care după principiile farmacodinamiei nespecifice acţionează asupra organului terminal prin factorii eficienţi şi să distingem acţiunea asupra unei reactivităţi sau asupra altei reactivităţi.

Cercetările asupra şocului parafilactic ne-au arătat că avem posibilitatea să găsim o doză anumită dintr-o substanţă care împiedică acţiunea Ach, care împiedică în acelaşi timp şocul parafilactic (care este produs prin liberarea de Ach) şi care nu împiedică histamina.

Avem încă posibilitatea de a disocia pe organele Ach+Sy—(pe alte organe cercetările noastre sînt în curs), acţiunea Ach de o parte şi acţiunea ionului K şi a histaminei de altă parte, prin ridicarea temperaturii sau prin soluţii hipertonice de clorură de sodiu sau de glucoză şi prin luminal.

Cu antistinul pînă la o anumită doză obţinem numai suprimarea reactivităţii faţă de histamină.

2. PROCEDEUL DE ACTIVARE

Procedeul de activare descris de noi constă în creşterea diferitelor reactivităţi sau prin inactivarea colinesterazei cînd dorim să creştem acţiunea Ach şi prin inactivarea factorilor adrenoxidanţi cînd dorim să creştem acţiunea Adr.

Pentru aceasta, întrebuinţăm medicamente activante, în special strofantina, ezerina, alcoolul etilic, acidul ascorbic şi vitamina H'. In procedeul de activare nu avem posibilitatea să activăm numai anumită reactivitate. In adevăr, medicamentele activante măresc în acelaşi timp toate reactivităţile atît pozitive cît şi negative şi în general mai mult reactivităţile pozitive. Avem însă posibilitatea, după cum vom vedem mai jos, prin *metoda de activare şi saturaţie*, să ne debarasăm de anumite reactivităţi şi să nu creştem decît o anumită reactivitate.

3. PROCEDEUL DE ACTIVARE ŞI SATURAŢIE

Am spus mai sus că în procedeul de activare întrebuinţăm medicamente activante şi în procedeul de saturaţie întrebuinţăm medicamente frenatoare. Asociind medicamentele activante cu anumite medicamente frenatoare, putem să lucrăm pe o anumită reactivitate crescută, alte reactivităţi fiind diminuate. Putem să controlăm acţiunea activantă a unui medicament, făcînd contraproba cu un medicament frenator.

4. EXEMPLE

Vom da numai cîteva exemple care vor permite să fie înțelese cele trei procedee descrise mai sus. In realitate, aceste trei procedee sînt utile în foarte multe probleme de fiziologie şi farmacodinamie normală şi patologică, experimentală şi umană.

a) Adr în doză mică produce un efect amf P şi produce asupra vaselor o vasodilatație prin acțiunea Ach a cărei liberare este provocată de Adr, care predomină asupra acțiunii S-mim proprii a Adr. Am demonstrat acest mecanism în felul următor: după o doză amf P de Adr care produce vasodilatație, aplicăm atropina care împiedică acțiunea Ach. După atropină, aceeaşi doză de Adr produce vasoconstricție, deoarece atropina a împiedicat acțiunea P-mim a Ach (a cărei liberare este provocată de Adr) şi a lăsat intactă acțiunea S-mim proprie a Adr (Adr a devenit exclusiv S-mim).

O doză mică de Adr (amf P) provoacă o vasodilatație, prin faptul că acțiunea P-mim a Ach predomină asupra acțiunii S-mim directe a Adr. Tratăm vasele cu o substanță S-fren-Sy (883 F etc.). După această substanță, aceeaşi doză de Adr produce o vasodilatație mai intensă prin faptul că a dispărut acțiunea S-mim (vasoconstrictoare) a Adr şi a rămas numai acțiunea P-mim a Ach (a cărei liberare este provocată de Adr).

O doză mare de Adr (amf S) care produce o vasoconstricție, provoacă după o substanță simpatofrenatoare o vasodilatație datorită Ach a cărei liberare este provocată de Adr.

O doză mare (amf S) de Adr care provoacă o vasoconstricție dă naştere la o vasoconstricție mai intensă după atropină, care împiedică acțiunea P-mim (vasodilatatoare) a Ach şi face Adr exclusiv S-mim. Acțiunea sa S-mim vasoconstrictoare nu mai este (după atropină) contrabalansată de acțiunea P-mim vasodilatatoare a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr: vasoconstricția este mai intensă.

Cu aceste probe am demonstrat în 1938—1940 efectele amfomimetice ale Adr şi *mecanismul de stimulare reciprocă* între Adr şi Ach.

b) Ach în doză mică (amf S) inhibă intestinul pentrucă acțiunea S-mim a Sy, a cărei liberare este provocată de Ach, predomină asupra acțiunii P-mim a Ach. După o substanță simpatofrenatoare, această doză devine excitatoare prin faptul că Ach a devenit exclusiv P-mim (excitatoare).

O doză mică de Ach inhibă intestinul. După atropină, care împiedică acțiunea Ach, îl excită.

O doză mai mare de Ach care excită intestinul, după atropină, care împiedică acțiunea Ach, îl inhibă (uneori) prin acțiunea Sy a cărei liberare este provocată de Ach.

O doză mare de Ach care excită intestinul, după o substanţă simpatofrenatoare excită mai intens acest organ, deoarece Ach a devenit exclusiv P-mim.

c) Cercetările noastre au stabilit rezultate similare cu ionul Ca şi ionul K, întrebuinţînd substanţe frenatoare care în mod efectiv împiedică acţiunea ionului K şi ionului Ca.

d) Toate aceste experienţe reuşesc şi în studiul acţiunii nespecifice a medicamentelor, care acţionează prin factorii naturali. Avem posibilitatea să izolăm acţiunea unui medicament asupra unei singure reactivităţi, întrebuinţînd procedeul de saturaţie şi activare.

e) Întrebuinţînd substanţe activante, avem posibilitatea să modificăm reactivităţile, astfel încît să studiem diferite fenomene normale sau patologice. Astfel, strofantina şi ezerina favorizînd acţiunea Ach, favorizează astfel acţiunea acetilcolinergică a antigenelor şi şocul parafilactic.

Întrebuinţând substanţe frenatoare care împiedică acţiunea Ach şi împiedicînd mult mai puţin acţiunea ionului K şi a histaminei, avem posibilitatea să studiem mecanismul acţiunii acetilcolinergice a antigenelor şi mecanismul şocului parafilactic.

f) Graţie cercetărilor de farmacodinamie nespecifică, am putut găsi acţiunea *acetilcolinergică a antigenelor*, care constituie prima verigă din lanţul de fenomene de imunitate şi parafilaxie, cercetări care ne-au condus la o concepţie personală asupra mecanismului acestor fenomene.

Am arătat că antigenul introdus în organism provoacă liberarea de Ach (acţiune acetilcolinergică a antigenelor), care stimulează producţia de globuline (acţiune globulinogenă a Ach), care, în contact cu antigenul şi fără să se combine cu el suferă modificări fizice (« se pun în formă »), care le permit a se uni cu antigenul specific (numai cu antigenul specific sau cu unele antigene care trebuie să aibă caractere fizice apropiate) pentru a forma complexul filactic antigen-anticorp.

Cercetările de farmacodinamie nespecifică ne-au permis a stabili acţiunea acetilcolinergică a antigenelor.

α) Dacă întrebuinţăm o substanţă frenatoare care împiedică numai acţiunea Ach (atropina, hiosciamina, scopolamina), acţiunea Ach liberată prin acţiunea acetilcolinergică a antigenelor nu se mai produce. Este natural că se obţine acelaşi rezultat şi dacă întrebuinţăm şi substanţe frenatoare (cafeina, teofilina etc.) care, înafară de Ach, împiedică şi alţi factori naturali (histamina, potasiul) în afară de acţiunea Ach. Dar întrebuinţarea atropinei, hiosciaminei, scopolaminei, este mai demonstrativă, deoarece, în aceste condiţii, experienţa exclude în interpretarea noastră orice intervenţie a unui factor eficient, altul decît Ach.

β) Avem posibilitatea să demonstrăm cu unele substanţe care, pînă la o anumită doză, împiedică numai Ach, acel fenomen dacă nu depăşim această doză.

γ) Dacă întrebuinţăm o substanţă activantă (medicamente digitalice, ezerină etc.) care favorizează acţiunea Ach, Ach liberată prin acţiunea acetilcolinergică a antigenului acţionează mai intens.

δ) Dacă după substanţe activante adăugăm o substanţă P-fren-Ach, obţinem o împiedicare a acţiunii Ach liberată prin acţiunea acetilcolinergică a antigenelor.

g) Tot prin cercetări de farmacodinamie nespecifică am stabilit mecanismul şocului parafilactic: complexul filactic antigen-anticorp liberează Ach care produce şocul (şoc cu complexul antigen-anticorp-alexină, şoc latent cu complexul antigen-anticorp). Ionul K intră de asemenea în joc în producerea şocului. Histamina este, în concepţia noastră, secundară şocului.

— Substanţele activante (strofantină, ezerină, alcool pînă la o anumită doză etc.) care favorizează acţiunea Ach, favorizează şocul.

— Substanţele frenatoare (atropină, hiosciamină, scopolamină etc.) care împiedică acţiunea Ach, împiedică şocul.

— Antistinul care, pînă la o anumită doză împiedică numai histamina, nu împiedică şocul parafilactic.

METODE FARMACODINAMICE ÎN CERCETAREA EXPERIMENTALĂ A MECANISMULUI CORTICO-ENDOCRINO EFECTOR

Anticipăm asupra conţinutului comunicărilor ulterioare, descriind numai în mod foarte rezumativ probele farmacodinamice utilizabile în experienţă, rezultate din aceste cercetări.

1. PROBA REACTIVANTĂ CORTICALĂ A ADRENALINOSECREŢIEI

Trepanăm un cîine sau o pisică sub anestezie cu paraldehidă şi-l lăsăm să se deştepte parţial. O anumită doză de Ach administrată intravenos produce bradicardie şi hipotensiune. Stricninizăm sau atropinizăm scoarţa pentru a-i mări reactivitatea şi în primele minute reinjectăm i.v. aceeaşi doză de Ach, care de această dată produce accelerare şi hipertensiune (în cea mai mare parte prin excitaţia centrilor superiori care stimulează adrenalinosecreţia). Diminuăm reactivitatea scoarţei prin cloral administrînd intravenos (care nu acţionează decît asupra centrilor superiori). După cloral aceeaşi doză de Ach îşi reia acţiunea hipotensivă.

Se va lua precauţia de a cerceta fenomenul de resorbţie în sînge a substanţei aplicată pe scoarţă.

Avem de considerat trei terapeutici:

a) *Ergoterapia* prin medicamente activante care pot activa fie excitația, fie inhibiția. Ergoterapia poate așa dar crește sau micșora funcțiunile organului.

b) *Frenoterapia* prin medicamente frenatoare, care poate frena fie excitația (producînd inhibiție), fie inhibiția (producînd excitație). Așa dar, și frenoterapia poate crește sau poate micșora funcțiunile organului.

c) *Ergofrenoterapia*, asociind medicamente activante cu medicamente frenatoare, prin care ajungem să corectăm unele inconveniente ale acțiunii medicamentelor frenatoare sau a medicamentelor activante.

Acestea sînt principiile de bază ale «*terapeuticii nespecifice*» pornită dela principiile «*farmacodinamiei nespecifice*». Concepția fiind cu totul nouă și cercetările fiind în curs, aceste indicații vor suferi de sigur precizări și modificări pe măsura rezultatelor noilor cercetări ce le vom face.

Toate cele relatate mai sus sînt bazate pe studiul modificărilor de echilibru între factorii antagoniști prin studiul *mecanismului echilibrant.*

În terapeutică, ne conducem însă și după modificările în *mecanismul cortico-endocrino-efector*. Am arătat, în adevăr, că medicamentele acționează asupra întregului organism și, prin urmare, influențează atît sistemul nervos, cît și sistemul endocrin și sistemul efector al organelor terminale și că cele trei acțiuni sunt interdependente. Am descris într-un capitol anterior, regula interdependentei de acțiune și regula predominenței unei acțiuni asupra celeilalte, mecanismul sinergic și mecanismul antagonist.

În ce privește acțiunea asupra sistemului nervos, trebuie să ținem socoteală de acțiunea lor pe tot neuronul, cu prelungirile și terminațiile sale. În acțiunea unui medicament, se produc importante reflexe prin interoceptori, care au răsunet asupra întregului organism.

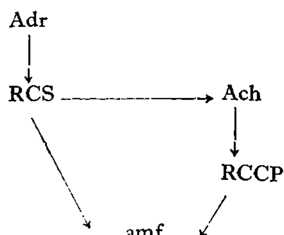
În fine, al treilea principiu este de a ține socoteală de faptul că, deși medicamentele acționează asupra celor trei sisteme, există medicamente care au o acțiune electivă asupra unui sistem (hipnoticele, anestezicele etc.).

ÎNTREBUINȚAREA ÎN TERAPEUTICA NESPECIFICĂ A UNOR MEDICAMENTE. MECANISMUL LOR DE ACȚIUNE

1. ÎNTREBUINȚAREA ÎN TERAPEUTICĂ A ADRENALINEI

Am demonstrat că Adr, care are asupra organului terminal (OT) o acțiune proprie simpatomimetică (S-mim), produce efecte amfomimetice (amf) prin faptul că deslănțuie liberarea de Ach, a cărei acțiune P-mim se adaugă la acțiunea S-mim proprie a Adr.

Schema noastră este următoarea. Adr provoacă asupra OT un *răspuns celular S-mim* (RCS), care deslănţuie liberarea de Ach, care provoacă o *ripostă celulară compensatoare P-mim* (RCCP). Efectul este amfomimetic.



Cu doză mică, RCCP este mai intens ca RCS şi efectul este amfomimetic cu predominenţă parasimpatică (amf P), iar cu o doză mare, RCS este mai intens ca RCCP şi efectul este amfomimetic cu predominenţă simpatică (amfS).

Între dozele mici şi dozele mari, se găseşte o doză cu o acţiune S-mim a Adr şi P-mim a Ach egale: RCP = RCS. Aceasta este *doza izomimetică* (IM), care este indiferentă pentrucă acţiunile S-mim şi P-mim se contrabalansează.

Dacă luăm exemplul miocardului şi al vaselor circulaţiei generale, vom avea:

Doze mici de Adr = RCCP > RCS = Amf P = vasodilataţie.

Doze mari de Adr = RCCP > RCS = Amf S = vasoconstricţie.

Doza izomimetică (IM) = RCCP = RCS = IM = indiferentă.

Punctul IM pe schema noastră se deplasează spre dreapta cînd reactivitatea P-mim (RP-mim) a OT se ridică, sau cînd RS-mim a OT scade. În ambele cazuri, dozele situate pe lîngă doza IM (doze juxta-izomimetice) care normal sînt amf S (vasoconstrictoare), devin amf P (vasodilatatoare).

Punctul IM pe schema noastră se deplasează spre stînga cînd RS-mim a OT se ridică sau atunci cînd RP-mim a OT scade. În ambele cazuri, dozele amf P (vasodilatatoare) care sînt pe lîngă doza IM (juxta izomimetice) devin amf S (vasoconstrictoare).

Aceste modificări se produc în stările patologice şi, în aceste cazuri, dacă nu ţinem seamă de amfomimetismul Adr, obţinem efecte terapeutice inverse celor urmărite.

Vom da numai două exemple:

a) Accesul de astm este în special o bronhoconstricţie datorită liberării de Ach (bronhoconstrictoare) la un individ care prezintă o stare de amfotonie locală cu predominenţă P, datorită leziunilor scleroase bronhice sau unei parafilaxii locale, sau de cele mai multe ori, datorită celor două procese împreună. Din această cauză, raportul interreacţional (RIR) este ridicat, ceea ce înseamnă că R pozitivă (P-mim) este mai ridicată decît R negativă. Punctul IM în

schema noastră se deplasează spre dreapta iar dozele amf S juxsta-izomimetice şi care sînt bronhodilatatoare devin amf P (bronhoconstrictoare.) Adrenalina injectată, în loc de a provoca o bronhodilataţie şi ameliorarea accesului de astm, poate provoca o bronhoconstricţie şi exagera accesul. Am făcut mai multe observaţii de acest fel la astmatici.

b) Acelaşi fenomen se petrece în şocul parafilactic general. Se obişnuieşte să se întrebuinţeze Adr pentru a preveni şocul parafilactic care se produce cu ocazia unei reintroduceri de ser terapeutic de aceeaşi specie de animal (de obicei ser de cal). Am putea urmări prin aceasta să antagonizăm acţiunea Ach, care, în concepţia noastră, este aceea care dezlănţuie şocul parafilactic.

Dar noi am arătat că parafilaxia generală este o stare nespecifică reprezentată printr-o amfotonie generală cu predominenţă P (prin hiperconcentraţia de complex acetilcolinic). În aceste stări, se produce în tot organismul acelaşi fenomen care se produce local în amfotonia locală bronhică la astmatici: punctul IM în acţiunea Adr se deplasează spre dreapta, dozele amf S juxta-izomimetice devin amf P şi Adr accentuează, în loc de a împiedica şocul parafilactic.

Am studiat cazul unei persoane care primise cu 14 ani înainte o injecţie de ser antidifteric şi care avea nevoie de o injecţie de ser antitetanic (preparate ambele pe cal). Un medic injectează 1 cm^3 de ser antitetanic după metoda Besredka, urmînd să i se facă în urmă doza totală. Dar, pentru a fi mai sigură împiedicarea şocului, medicul îi face o injecţie de 1 mg de Adr, care provoacă imediat o stare de colaps, cu tensiunea maximă de 7 cm Hg şi ritmul la 40 şi o erupţie urticariană, stare gravă care a dispărut după cîteva ore. Adr pe un organism în stare de amfotonie parafilactică, a avut o acţiune inversă, favorizînd acţiunea Ach şi dezlănţuind şocul.

În ambele aceste exemple s-a urmat greşit principiul antagonismului activ, în care se găsesc la un moment dat în acţiune doi factori, ambii activi, unul Ach şi altul Adr. Trebuie însă să ţinem socoteală de faptul că Adr provoacă liberarea de Ach şi că acest al doilea mediator chimic poate, cînd RP-mim-Ach este foarte ridicată, să producă efecte mai intense decît acţiunea S-mim proprie a Adr: de unde rezultă inversul celor urmărite. Putem însă utiliza metoda terapeutică bazată pe ambele principii, al antagonismului activ şi al antagonismului pasiv, injectînd Adr care are o acţiune S-mim (activare) şi diminuînd prin atropină acţiunea Ach (frenare). În acest caz Adr devine exclusiv S-mim.

Adr, astfel, cum ea este întrebuinţată trebuie evitată în terapeutică. Putem, în cazuri urgente, să ne servim de 1 cm^3 din soluţia 1: 100.000 pe cale intravenoasă, dar numai după ce am injectat (tot intravenos) două doze

la 10 minute interval, de $^1/_2$ mg suflat de atropină care împiedică acțiunea Ach.

Adr în injecție subcutanată trebuie exclusă din terapeutică şi pentru alt motiv. Siringile întrebuințate în practică se țin deobicei în alcool, în care sporii de vibrion septic nu sînt distruşi. In mediul anaerob provocat de Adr în țesuturi, sporii de vibrion septic se dezvoltă şi pot provoca cangrena gazoasă.

Am văzut două cazuri de acest fel, din care unul mortal.

Avem însă la dispoziția noastră efedrina care nu prezintă acest incovenient şi care are şi avantajul de a nu provoca liberarea de Ach.

2. APLICAREA PRINCIPIILOR DE FARMACODINAMIE NESPECIFICĂ ÎN TRATAMENTUL ASTMULUI ŞI ÎN GENERAL AL AFECȚIUNILOR PARAFILACTICE

Clasăm diferitele metode terapeutice care au fost întrebuințate în afecțiunile parafilactice în:

1. Metoda bazată pe principiul antagonismului activ (metoda curent întrebuințată pentru a combate un acces de astm);
2. Metoda bazată pe principiul antagonismului pasiv (frenoterapia —Danielopolu);
3. Metoda mixtă (bazată pe principiul antagonismului activ şi pe principiul antagonismului pasiv);
4. Metoda cunoscută sub numele de *desensibilizare* (Besredka) care nu este decît o metodă de decolinizare specifică;
5. Metoda de decolinizare nespecifică (Danielopolu).

Avem în urmă de studiat:

6. Inconvenientele ergoterapiei în accidentele parafilactice şi mijloacele de a le corecta.

A) *Metoda bazată pe principiul antagonismului activ*

Am spus mai sus ce credem asupra acestei metode. In această metodă întrebuințăm pentru a combate efectele Ach care este un medicament activant, Adr care este de asemenea un medicament activant, dar antagonist Ach. După cum am spus mai sus, această terapeutică are incovenientul că Adr deslănțuie liberarea de Ach şi Ach deslănțuie liberarea de Adr şi că din această cauză se poate întîmpla să exagerăm fenomenul pe care dorim să-l combatem.

Am arătat mai sus cum se explică faptul că Adr poate exagera în loc să atenueze şocul parafilactic sau un acces de astm. Pentru toate aceste motive, metoda trebuie înlăturată.

B) *Metoda bazată pe principiul antagonismului pasiv* (D. Danielopolu)

Prin această metodă nu întrebuințăm ca antagonist al unei substanțe active tot o substanță activă (care are inconvenientul de a întări și forța antagonistă prin fenomenul de stimulare reciprocă), ci suprimă una din forțe, diminuînd reactivitatea exagerată care produce sindromul patologic. Avem de-a face în acest caz cu o substanță antagonistă Ach, prin aceea că ea suprimă capacitatea de reacție la Ach.

Vom da un exemplu. Accesul de astm este provocat prin liberarea de Ach care este bronhoconstrictoare. In loc să întrebuințăm Adr care este tot o substanță activă dar inhibitoare (bronhodilatatoare), cum se face în terapia bazată pe principiul antagonismului activ, întrebuințăm o substanță care să diminue reactivitatea P-mim față de Ach ca de exemplu atropina, antagonizînd astfel acțiunea P-mim a Ach. Este vorba așadar de un antagonism între o substanță —acetilcolina — care acționînd asupra RP-mim-Ach provoacă o bronhoconstricție și atropina care suprimă această reactivitate.

Acesta este tratamentul curent în afecțiunile parafilactice. In aceste afecțiuni metoda noastră are o acțiune preventivă și curativă. Accesul de astm este provocat prin liberarea de Ach care contractă bronhiile. Dar hipermotilitatea bronșică exagerează metabolismul local, este urmată de hiperproducția de metaboliți dintre care histamina, care este de asemenea bronhoconstrictoare și care adaugă efectele sale, efectelor Ach. Pe cînd însă efectele Ach sînt foarte tranzitorii, efectele H sînt de mai lungă durată, deoarece această substanță produce modificări de lungă durată în țesuturi.

În fine, înafară de Ach și H, ionul K joacă un rol important în șocul parafilactic.

Avem tot avantajul în aceste condiții să întrebuințăm ca substanță frenatoare substanțe care împiedică în același timp acțiunea Ach, acțiunea ionului K și acțiunea H. Aceste substanțe sînt piramidonul, cafeina, teofilina, 3277 RP, 2339 RP și altele. Am arătat, în adevăr, studiind farmacodinamia nespecifică, două fapte importante în ce privește tratamentul accidentelor parafilactice atît de dese în clinică.

a) Este inexact că așa zisele substanțe antihistaminice ca 2339 RP, neoanterganul, 3277 RP, împiedecă numai acțiunea histaminei. Ele împiedică în același timp și acțiunea Ach și acțiunea ionului K. Este important a se cunoaște aceste rezultate asupra cărora am insistat în mai multe ocazii pentru a ne da seama că dacă aceste substanțe sînt excelente medicamente în tratamentul accidentelor parafilactice, aceasta nu ne îndrituește cît de puțin

să susţinem că şocul parafilactic este provocat prin liberarea de Ach, deoarece ele împiedică şi acţiunea Ach şi ionului K.

Avem un singur medicament pînă acum care, pînă la o doză destul de mare împiedică numai acţiunea H şi numai de la această doză în sus împiedică acţiunea Ach şi ionului K: antistinul. Această substanţă este preţioasă în cercetările noastre experimentale cînd avem nevoie să suprimăm numai reactivitatea faţă de H. Cercetările noastre cu antistinul ne-au arătat însă că, dacă întrebuinţăm o doză care nu împiedică decât acţiunea H, şocul parafilactic nu este împiedicat, în timp ce dacă întrebuinţăm atropina care împiedică numai acţiunea Ach, împiedicăm şocul parafilactic.

Avem tot interesul să asociem medicamentele menţionate mai sus cu atropina. Adimistrăm atropina pe cale bucală timp îndelungat (2—3 mg pe zi) şi obţinem numai cu atropina o acţiune preventivă asupra acceselor de astm (metoda hipoamfotonică—Danielopolu, 1936). La data la care am descris această metodă, nu cunoşteam încă celelalte substanţe frenatoare. Astăzi asociem atropina în tratament prelungit cu piramidon sau cu 3277 RP sau cu antergani. Atropina serveşte în special pentru prevenirea acceselor de astm. Ea mai are avantajul, după cum au arătat cercetările noastre, de a potenţa acţiunea antihistaminică a celorlalte medicamente. Aceasta, deşi atropina ea însăşi nu are nicio acţiune antihistaminică.

Am întrebuinţat acest tratament în multe cazuri de astm şi în boala lui Quincke şi am obţinut rezultate excelente.

Tratamentul se începe prin asociaţia atropină-piramidon sau atropină-antergan şi durează mai multe săptămîni, după care se face o pauză de 2-3 săptămîni şi se reîncepe tratamentul. Acest tratament periodic este de lungă durată. Efectele sale persistă şi în perioadele în care întrerupem medicamentele. Dar perioadele de întrerupere nu trebuie să fie prea prelungite, deoarece acţiunea tratamentului se epuizează.

Una din bolnavele noastre atinsă de boala lui Quincke care a făcut tratamentul atropină-piramidon în mod periodic timp de un an, nu a avut niciun atac de boala lui Quincke, chiar dacă absorbea alimentele care în mod cert înaintea acestui tratament îi provocau şocul. *După aceasta, timp de aproape un an nu a urmat decît tratamentul cu atropină*, care, după cum ştim, nu împiedică decît acţiunea Ach şi atacurile de boala lui Quincke au fost prevenite. Acest fapt arată în mod evident rolul Ach în deslănţuirea şocului parafilactic. La un moment dat, fără să mai consulte medicul şi crezînd că s-a vindecat, a încetat tratamentul cu atropină. Cîteva luni după aceea, deşi bolnava ingera alimentele specifice care îi provocau atacurile, acestea nu s-au mai produs. Dar după acest interval de timp, bolnava a venit la Institutul nostru în plin

atac acut de Quincke, cu tumefacţii enorme la membrele inferioare şi un uşor edem al glosei.

Această observaţie arată că tratamentul trebuie să fie periodic şi foarte prelungit. In realitate, în multe din astfel de cazuri, este vorba de o stare de filaxie-parafilaxie faţă de un anumit antigen, care cel puţin în teorie, trebuie să dureze toată viaţa sau cel puţin atîta timp cît reactivităţile ţesuturilor nu diminuă suficient cu vîrsta, pentru ca şocul parafilactic să nu se mai poată produce.

Tratamentul cu piramidon-atropină, antergan-atropină, fenergan-atropină etc., se poate aplica cu mult succes în toate afecţiunile parafilactice, cutanate sau altele.

În ce priveşte tratamentul *curativ* al accesului de astm sau al altui accident parafilactic (în plin acces), am văzut mai sus că terapeutica bazată pe principiul antagonismului activ, trebuie înlăturată, Avem însă efedrina şi medicamentele frenatoare enumerate mai sus (atropina, cafeina, yohimbina etc.) care ne dau rezultate excelente.

Foarte multe alte medicamente în cercetările noastre s-au arătat frenatoare ale Ach, ionului K şi H şi studiul lor terapeutic este în curs în Institutul nostru. Bionona şi citralul sînt excelente medicamente anti-parafilactice şi au avantajul de a nu conţine un nucleu benzenic.

În publicaţii anterioare am insistat foarte mult asupra pericolului întrebuinţării îndelungate a medicamentelor care conţin un nucleu benzenic şi care pot provoca accidente grave şi în special agranulocitoză la indivizii cu o stare de fragilitate a organelor hematopoietice. S-au semnalat cazuri numeroase de agranulocitoză cu toate medicamentele care conţin un nucleu benzenic şi care au fost întrebuinţate timp îndelungat: dinitrofenol, salvarsan, piramidon, unele antihistaminice de sinteză etc.

Cafeina poate de asemenea fi utilă în accidentele parafilactice, dar acţiunea sa este de foarte scurtă durată.

Insistăm asupra unui fapt foarte important care priveşte modificările *mecanismului cortico-endocrino-efector* produse de medicamente. Am arătat că pe organul efector atropina are o acţiune antiacetilcolinică care favorizează acţiunea Ach şi o acţiune parasimpatofrenatoare care împiedică Ach şi că în dozele terapeutice acţiunea parasimpatofrenatoare predomină. Atropina este aşa dar un excelent medicament în astm, deoarece ea dilată bronhiile. Dar, de altă parte, atropina excită centrii superiori şi astfel trebuie să producă o bronhoconstricţie. Avem aci un caz de mecanism cortico-endocrino-efector antagonist. Dar acest mecanism cortico-endocrino-efector antagonist are predominenţă asupra organului terminal (musculatura bronşică) deoarece cu atropina în astm se produce o bronhodilataţie. Un alt exemplu este acela al acţiunii cafe-

inei care împiedicînd pe bronhii acțiunea Ach, produce bronhodilatație, dar în același timp, excitînd scoarța, trebuie să producă o bronhoconstricție. Dar predominența este la țesutul efector al organului terminal (musculatura bronșică).

C) *Metoda bazată pe principiul antagonismului activ și pe principiul antagonismului pasiv*

(D. Danielopolu)

Am spus că în astm și în alte accidente parafilactice, metoda bazată pe principiul antagonismului activ poate accentua aceste accidente prin faptul că Adr deslănțuie liberarea de Ach, care se adaugă la Ach care a provocat accesul. Putem înlătura acest incovenient dacă asociem o substanță frenatoare a Ach, ca atropina. In aceste condiții, Adr injectată devine exclusiv S-mim și obținem efectul dorit.

D) *Metoda de dezsensibilizare Besredka*

Se întrebuințează curent această metodă, deși s-au produs accidente uneori mortale. Iată principiul de bază al acestei metode.

Dacă unui cobai parafilactizat cu antigen se injectează intravenos o cantitate mică din același antigen, se produce un șoc care poate fi mortal, dar care poate fi și trecător. Dacă se injectează în zilele următoare cobaiului care și-a revenit după șoc aceiași doză sau chiar o doză de 2-3 ori mai mare de antigen, el nu mai face șoc. S-a constatat că o foarte mică doză din antigenul specific, chiar dacă nu provoacă nici un fenomen clinic de șoc, previne șocul la o injecție ulterioară cu o doză mult mai mare, care la martorii parafilactizați produce cu siguranță șocul mortal. Este ceea ce s-a denumit antianafilaxie și ceea ce noi denumim *antiparafilaxie.*

Antianafilaxia s'a explicat în felul următor: injecția protectoare a provocat complexul antigen-anticorp-alexină care a epuizat anticorpii. Injecția următoare nu mai găsește anticorpi în organism și șocul, care este legat de producția complexului A-A-A, nu se mai produce.

Am arătat că această concepție este eronată. Cu greu ne-am închipuit ca șocul să epuizeze anticorpii care sînt legați de toate țesuturile. Am arătat că ceea ce se numește antianafilaxie (antiparafilaxie) nu este decît ceea ce am denumit «*fenomen de decolinizare a țesuturilor*». Iată o experiență care demonstrează această concepție.

Parafilactizăm cobaiul cu ser de cal și albuș de ou și facem șocul pe organul izolat. Ne servim foarte deseori de ileonul terminal de cobai (fibra

longitudinală), care posedînd un RIR foarte ridicat (prin urmare, o RP-mim foarte intensă) ne permite să producem mai multe şocuri în şir.

Adaugăm în baia de Tyrode în care este plasat organul, albuş de ou: se produce un şoc. Adaugăm în urmă ser de cal: şocul nu se mai produce. Dela început ne dăm seama că nu poate fi vorba de epuizare de anticorpi, deoarece primul şoc nu a putut epuiza decît anticorpii-ou şi nu anticorpii-ser care rămîn intacţi. Vedem aşa dar că este vorba de epuizare de o altă substanţă care trebuie să fie nespecifică, deoarece ea este necesară şi pentru producerea şocului cu albuş de ou şi pentru producerea şocului cu ser de cal. Această substanţă este complexul acetilcolinic, din care în momentul formării complexului A-A-A, se liberează Ach care provoacă şocul. Am denumit acest fenomen « *decolinizare tisulară* ». Iată proba evidentă.

După ce am obţinut ca nici albuşul de ou, nici serul de cal să nu mai provoace şoc, recolinizăm organul adaugînd o doză destul de mare (100 de exemplu) de Ach. Organul se contractă intens. După cîteva minute schimbăm lichidul şi scoatem excesul de Ach: organul revine la tonusul său iniţial. Dar, în acest interval de timp, sub influenţa colinesterazei, Ach care a pătruns în organ se dedublează, iar colina trece sub formă de complex acetilcolinic (presubstanţă din care se liberează Ach). In acest fel, organul care a fost « *decolinizat* » prin şocurile anterioare este « *recolinizat* » şi conţine prin urmare în abundenţă presubstanţa din care complexul A-A-A- liberează Ach care provoacă şocul. Dacă ipoteza epuizării anticorpilor ar fi exactă, ar trebui ca, cu toată această preparare, nici serul de cal, nici albuşul de ou să nu mai provoace şocul, deoarece Ach nu poate să fie liberată decît prin formarea complexului A-A-A. Or, după această preparare şi albuşul de ou şi (după o nouă recolinizare) serul de cal provoacă un şoc intens. Aceste rezultate arată că ceea ce lipsea producerii şocului era C Ach, iar nu anticorpii.

Aşa dar, în concepţia noastră, antiparafilaxia (antianafilaxia) nu este un fenomen de epuizare în anticorpi, ci un fenomen de epuizare în C Ach (fenomen de decolinizare).

Ca şi parafilaxia, antiparafilaxia nu este specifică, ea fiind datorită epuizării în C Ach, necesară producerii şocului, indiferent ce antigen ar fi în cauză.

Revenind la procedeul Besredka de desensibilizare, îl considerăm ca o metodă ce trebuie înlăturată din terapeutică. Se crede că, injectînd o doză foarte mică de antigen specific, putem fără să provocăm şoc clinic evident, sau provocînd un şoc foarte uşor, să împiedicăm şocuri ulterioare. Dar experienţa pe animale ne arată că doze infinitesimale de antigen specific sînt capabile să provoace un şoc mortal. S-au publicat de altfel observaţii a numeroase cazuri mortale datorite acestei metode şi fenomenele clinice arătau că în aceste

cazuri, moartea s-a produs prin şoc parafilactic. Nu avem aşa dar posibilitatea de a doza antigenul specific pentru a fi siguri că putem evita accidentele.

Avem totuşi un mijloc de a preveni şocul, injectînd antigenul specific după o preparare cu 2 sau 3 injecţii intravenoase de 0,5 mg de sulfat de atropină care împiedică acţiunea Ach (indispensabilă provocării şocului). După atropină, Ach se liberează totuşi, dar ea nu mai poate acţiona asupra organului terminal, deoarece acţiunea sa este împiedicată de atropină. Obţinem aşa dar şi după atropină, decolinizarea organismului şi antiparafilaxia.

Credem însă că nu avem nevoie să ne grăbim în tratamentul profilactic al accidentelor parafilactice şi că putem obţine decolinizarea printr-un antigen nespecific (metodă de decolinizare nespecifică).

E) *Metoda de decolinizare nespecifică* (D. Danielopolu)

Am arătat că orice antigen introdus în organism, provoacă liberarea de Ach, dar cantitatea de Ach liberată în aceste condiţii este infinit mai mică decît aceea liberată cu ocazia producerii complexului A-A-A. Numai dacă injectăm cantităţi foarte mari dintr-un antigen şi pe cale intravenoasă putem provoca accidente prin Ach liberată prin acţiunea acetilcolinergică a antigenelor (şocul primar).

Proteinoterapia nespecifică dă rezultate excelente în prevenirea accidentelor parafilactice. Rezultatele sînt şi mai rapide atunci cînd întrebuinţăm antigene care produc febră. Am arătat, în adevăr, că ridicarea temperaturii împiedică şocul parafilactic.

Fenomenele se explică prin scăderea în concentraţie a Ach din organism şi a reactivităţii organelor faţă de Ach.

3. TRATAMENTUL PREVENTIV AL ŞOCULUI PRIMAR

Se ştie că injecţiile intravenoase de cantităţi *mari* de ser terapeutic pot provoca accidente mortale, cu fenomene clinice asemănătoare cu acelea ale şocului parafilactic. Autorii nu au explicat, cum într-un organism care nu conţine anticorpii specifici corespunzători antigenului injectat, se poate produce un şoc asemănător cu şocul parafilactic. Este vorba de ceea ce am descris sub numele de «*şoc acetilcolinic neparafilactic*» prin acţiunea acetilcolinergică a antigenelor.

Ni s-au relatat în cursul ultimului război, mai multe cazuri de cangrenă gazoasă cu moarte prin şoc provocate de o injecţie intravenoasă de ser anticangrenos în cantitate foarte mare.

Am preconizat pentru prevenirea şocului primar, injecţia serului terapeutic sub protecţia atropinei (2—3 injecţii intravenoase de 0,5 mg sulfat de atropină la 5—10 minute interval). Nu trebuie să injectăm serul decît în plină tahicardie atropinică.

4. TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI MIOCARDICE CRONICE ŞI AL ACCIDENTELOR ACUTE ÎN APARATUL CIRCULATOR

În concepţia noastră, efectele terapeutice ale medicamentelor digitalice (MD) sînt datorite influenţei lor asupra acţiunii mediatorilor chimici şi ionilor. Am arătat într-un paragraf anterior, acţiunea nespecifică a dozelor terapeutice pe care le întrebuinţăm în mod curent în terapeutică.

Insuficienţa miocardică se produce în felul următor:

Leziunile degenerative miocardice micşorează contractilitatea organului. Micşorarea contractilităţii aduce după sine o insuficienţă în irigaţia sanguină a miocardului, care scade şi mai mult contractilitatea, luînd astfel naştere un *prim cerc vicios.*

Pe de altă parte, micşorarea irigaţiei sanguine miocardice, aduce după sine o acumulare de metaboliţi, deoarece irigarea insuficientă nu debarasează în mod complet miocardul de produsele travaliului său. Acumularea de metaboliţi exagerează excitabilitatea miocardului, provocînd tahicardie, cu sau fără aritmie extrasistolică. Tahicardia reprezintă o creştere a travaliului inimii, iar aritmia extrasistolică o micşorare a irigaţiei sanguine, ceea ce scade şi mai mult contractilitatea miocardului, născîndu-se un *al doilea cerc vicios,* care încetul cu încetul exagerează insuficienţa miocardică şi duce la asistolie. La fenomenul de intoxicaţie care explică insuficienţa miocardică, se adaugă insuficienţa de aport sanguin, printr-o irigaţie sanguină insuficientă.

Scopul pe care îl urmărim în tratamentul digitalic este să obţinem un *raport armonios între acţiunea cronodromotropă negativă şi batmoinotropă pozitivă.*

Rărirea ritmului pe care o obţinem cu digitală, este datorită acţiunii cronotrope negative, cînd ritmul este normotrop, şi acţiunii dromotrope negative, în fibrilaţia auriculară. Alungirea diastolei ventriculare ameliorează irigaţia sanguină a fibrei miocardice (care se produce mai ales în timpul diastolei), ceea ce favorizează sistola şi în acelaşi timp eliberează organul de produsele metabolice rezultate din lucrul său.

Acţiunea batmotonoinotropă pozitivă măreşte forţa contracţiei cardiace.

Descriem diferite tipuri de acţiune a MD în asistolie cronică.

a) *Tipul de acţiune armonioasă* este tipul în care se obţine un raport armonios între acţiunea cronodromotropă negativă şi cea batmoinotropă pozitivă. Găsim acest tip în insuficienţele miocardice ale bolnavilor care nu prezintă leziuni degenerative prea înaintate.

În acest tip, se produce o rărire suficientă a ritmului şi o creştere suficientă a sistolei cardiace, care sînt condiţiile cele mai bune pentru ameliorarea insuficienţei miocardice.

În aceste cazuri, *acţiunea batmotropă pozitivă directă a MD este depăşită de acţiunea lor batmotropă negativă indirectă, care rezultă din creşterea contractilităţii.* Creşterea contractilităţii ameliorează irigaţia sanguină miocardică, asigură aportul sanguin şi eliberează miocardul de produsele metabolice rezultate din lucrul său. Hiperexcitabilitatea scade în acest fel acţiunea batmotropă negativă indirectă, depăşind acţiunea batmotropă pozitivă directă, iar bolnavul iese din insuficienţa miocardică.

b) *Acţiune inversă a medicamentelor digitalice* (D. Danielopolu, 1923). Găsim această acţiune în insuficienţele miocardice foarte înaintate, în care excitabilitatea centrilor eterotopi este foarte exagerată. In aceste cazuri, digitala nu mai are o acţiune inotropă pozitivă suficientă pentru ca, mărind contractilitatea cardică, să amelioreze irigaţia sanguină miocardică. Pe de altă parte, datorită hiperexcitabilităţii centrilor eterotopi, digitala, prin acţiunea sa batmotropă pozitivă directă, provoacă extrasistole sau chiar mici accese de tahicardie paroxistică, care compromit şi mai mult irigaţia sanguină miocardică şi prin urmare micşorează contractilitatea. *În aceste cazuri, acţiunea batmotropă pozitivă directă a digitalei predomină asupra acţiunii batmotrope negative indirecte,* din care cauză digitala exagerează excitabilitatea şi agravează, în loc să amelioreze, insuficienţa miocardică.

În aceste cazuri, obţinem încă pentru cîtva timp bune rezultate cu strofantina, care fiind insolubilă, are o acţiune mai intensă şi mai rapidă asupra contractilităţii miocardice şi poate ameliora insuficienţa cardiacă. Cîtva timp însă, strofantina poate exercita o acţiune batmotropă negativă indirectă, care să predomine asupra acţiunii batmotrope pozitive directe, ceea ce asigură o creştere suficientă a contracţiei cardiace şi ameliorarea irigaţiei sanguine miocardice.

După cîtva timp, nici strofantina nu mai reuşeşte şi produce şi ea o acţiune inversă, care agravează insuficienţa miocardică.

c) *Acţiunea disociată a MD.* De foarte mult timp, Merklen a descris în unele cazuri de asistolie, fenomenul următor: o rărire foarte accentuată a ritmului cu o acţiune sistolică insuficientă. Lungirea diastolei măreşte cantitatea de sînge pe care inima trebuie să o trimită la fiecare sistolă. Contracţia fiind insuficientă, cavităţile inimii se dilată.

La data la care Merklen a descris acţiunea disociată a digitalei, nu se cunoaştea mecanismul răririi ritmului ventricular în fibrilaţia auriculară. Merklen nu vorbeşte de fibrilaţie auriculară în cazurile sale. Am explicat în 1914 mecanismul acţiunii disociate. Este vorba de cele mai multe ori de cazuri de

fibrilaţie auriculară, deoarece numai în aceste cazuri, prin acţiunea dromotropă negativă a MD, se produce o rărire a ritmului ventricular, suficientă pentru ca facţiunea disociată să se producă.

d) *Bloc atrio-ventricular digitalic.* Leziunile miocardice reumatismale sau de altă natură, ating foarte deseori fasciculul auriculo-ventricular. Găsim cazuri de asistolie cu bloc atrio-ventricular incomplet sau complet. In cazurile de asistolie cu bloc atrio-ventricular complet, putem întrebuinţa MD, deoarece disociaţia este completă şi nu mai poate fi exagerată. Cînd însă blocul este incomplet, riscăm ca digitala, prin acţiunea sa dromotropă negativă, să completeze şi să producă accidente.

Descrierea pe care am dat-o mai sus asupra diferitelor forme de acţiune a digitalei în asistolie, este în mod forţat schematică. Practic, găsim numeroase varietăţi ale acestor forme.

Farmacodinamia nespecifică ne permite să corectăm cu rezultate foarte bune inconvenientele MD în diferite cazuri.

Avem la dispoziţia noastră *medicamente activante* şi *medicamente frenatoare* care ne pot servi pentru a intensifica acţiunea activantă a MD, sau pentru a frena o parte dintre efectele acţiunii lor activante.

Iată cîteva exemple:

α) În cazurile de acţiune inversă a MD, întrebuinţăm medicamente care măresc acţiunea inotropă pozitivă a digitalei şi medicamente, care împiedică acţiunea batmotropă pozitivă directă.

Cercetările noastre au arătat că în hiperexcitabilitatea centrilor eterotop prin leziuni miocardice, ionul Ca joacă un rol foarte important în producerea aritmiei eterotope. Asociem în aceste cazuri chinina sau yohimbina, după care am arătat că se împiedică acţiunea ionului Ca. In acest fel, micşorăm acţiunea batmotropă pozitivă directă a MD.

În acelaşi timp, putem mări acţiunea inotropă a MD asociind acidul ascorbic, care favorizează pe miocard în special acţiunea factorilor excitatori. Această asociaţie de medicamente activante şi frenatoare ne-a dat rezultate bune. Vitamina H' are aceeaşi acţiune nespecifică ca şi acidul ascorbic.

În cazurile în care injecţia de 0,2 mg strofantină provoacă extrasistole sau mici accese de tahicardie eterotopă, administrarea pe cale bucală a 0,3—0,5 chinină sulfurică cu o oră înainte de injecţia de strofantină, poate împiedica acest fenomen şi corecta acţiunea strofantinei. Trebuie să ne dăm seamă că apariţia de contracţii heterotope după digitală şi strofantină compromite irigaţia sanguină a miocardului, ceea ce scade acţiunea inotropă pozitivă a MD şi că, prin urmare, împiedicînd prin chinină sau yohimbină producerea lor, favorizăm în mod indirect acţiunea inotropă a digitalei.

β) Am spus mai sus că în tratamentul digitalic, urmărim obținerea unui raport armonios între acțiunea cronodromotropă negativă și acțiunea batmotono-inotropă pozitivă. Uneori, rărirea ritmului nu este suficientă. In aceste cazuri asociem ezerina; cea mai importantă și mai prelungită acțiune a acesteia este influența sa favorizantă față de Ach și de K, care favorizează prin urmare acțiunea cronodromotropă negativă a MD.

γ) Am demonstrat încă din anul 1914 că rărirea excesivă a ritmului și ritmul cuplat în fibrilația ventriculară pot constitui impedimente în ameliorarea fenomenelor de insuficiență cardiacă, fenomenul explicîndu-se ca și în acțiunea disociată descrisă de Merklen. In aceste cazuri, am întrebuințat atropina, care, împiedicînd acțiunea Ach, împiedică producerea unei răriri prea intense și apariția ritmului cuplat. In același timp, atropina, prin acțiunea sa P-fren-Ach asupra miocardului adult, accentuează efectele influenței MD asupra acțiunii Sy și prin urmare favorizează sistola cardiacă.

Înafară de atropină, putem întrebuința cafeina și alte substanțe P-fren, care au avantajul că împiedică nu numai acțiunea Ach, dar și acțiunea ionului K.

δ) În cazurile de bloc atrio-ventricular incomplet, putem împiedica acțiunea dromotropă negativă nocivă a MD prin atropină sau cafeină.



Farmacodinamia nespecifică ne deschide drumuri noi în cercetările noastre în scopul de a împiedica moartea subită cu strofantină (ouabaină).

Metoda cu strofantină Fränckel, care consista în injectarea intravenoasă de 1 mg de strofantină, a dat naștere la multe accidente de moarte subită. S-au produs accidente și cu 0,5 mg. Am explicat astfel mecanismul de producere a acestui accident. Strofantina, ca și celelalte medicamente digitalice, mărește între altele reactivitatea P-mim față de Ach și de K și în același timp, inactivează colinesteraza și favorizează acțiunea Ach. Prin ambele aceste acțiuni, MD favorizează acțiunea inhibitoare a Ach.

Moartea subită cu strofantină nu se produce imediat după injecție, ci la 20—45 de minute după ea. Examenul acestor bolnavi ne dă impresia că este nevoie de apariția unui fenomen care necesită un oarecare timp ca să se producă pentru a da naștere la oprirea inimii. Este vorba de acumularea de Ach care nu mai poate fi inactivată, prin faptul inactivității colinesterazei, și care acționează la un moment dat asupra unui miocard cu o reactivitate P-mim față de Ach mărită prin strofantină.

În 1909 am imaginat *metoda dozelor fracționate cu strofantină* (0,2—0,25 de 2—3 ori pe zi, intramuscular). Această metodă a noastră este întrebuințată astăzi în toate țările. Contrar părerii lui Vaquez care susținea că se poate produce o obișnuință cu strofantină, ceea ce ne-ar permite să creștem dozele,

am demonstrat că dimpotrivă strofantina, ca şi digitala, se acumulează. Prin faptul solubilităţii sale în apă, strofantina se acumulează mai puţin decît digitala. Totuşi, injectînd de 2 sau de 3 ori pe zi anumite doze cu strofantină, obţinem acumulare suficientă pentru ca la fiecare doză să realizăm un efect cardiotonic mai intens. In acelaşi timp, doza injectată la fiecare dată nu este suficientă pentru a creea condiţiile necesare morţii subite.

În cazurile foarte grave chiar tratamentul cu strofantină rămîne ineficace. Ne punem întrebarea: ce posibilităţi ne poate da farmacodinamia nespecifică pentru a creşte dozele de strofantină fără accidente? Teoretic, ne gândim la asocierea atropinei sau cafeinei, a cărei administrare ar trebui să preceadă injecţia de strofantină. Este vorba de o simplă ipoteză de lucru.

Avem de examinat acum *efectele agravante ale dozelor mici de MD în asistolie.* Am arătat că asupra inimii normale dozele mici favorizează pe miocardul adult mai mult factorii inhibitori (Ach şi K) decît factorii excitatori (Sy şi Ca), pe cînd dozele terapeutice favorizează mai mult factorii excitatori decît factorii inhibitori. Intre dozele mici şi dozele mari se plasează o doză intermediară cu care MD favorizează în mod egal atît factorii excitatori cît şi factorii inhibitori.

În stările patologice, punctul neutru se deplasează. Cînd hipocontractilitatea miocardică este foarte accentuată, limita între dozele mici şi dozele mari este mai ridicată. Din această cauză dozele obişnuite de MD, din inotrope pozitive pot deveni inotrope negative şi să exagereze insuficienţa cardiacă. Dar nu putem creşte prea mult doza de strofantină. Ne găsim în adevăr în situaţia de a necesita o doză mai mare de strofantină deoarece insuficienţa miocardică este foarte accentuată şi în acelaşi timp de a ne feri de a creşte doza, deoarece, cu cît insuficienţa miocardică este mai înaintată, cu atît accidentele de moarte subită se produc mai uşor.

Teama de accidente de moarte subită a dus pe medici să întrebuinţeze doze foarte mici de strofantină, care au o acţiune inversă şi agravează insuficienţa miocardică. Credem că în aceste cazuri, asocierea cu atropină sau cafeină ne permite să intensificăm acţiunea sistolică a MD.



În tratamentul insuficienţei miocardice cronice, trebuie să ţinem seamă şi de modificările pe care le produc MD în mecanismul cortico-endocrino-efector. Pentru a simplifica expunerea noastră, nu am luat în consideraţie decît acţiunea miocardică a MD. Dar aceste medicamente, favorizînd acţiunea Ach, au o acţiune activantă şi asupra sistemului nervos şi sistemului endocrin, care influenţează acţiunea miocardică şi de care trebuie să ţinem seama.

Am descris într-un capitol anterior *mecanismul cortico-endocrino-efector sinergic* pentru musculatura adultă şi *mecanismul cortico-endocrino-efector anta-*

gonist pentru musculatura embrionară. Trebuie să ţinem seamă de aceste mecanisme deoarece putem modifica în mod favorabil efectele MD în insuficienţa cronică prin asocierea de medicamente care au influenţă asupra centrilor superiori. In cazurile în care acţiunea MD asupra contractilităţii este insuficientă, putem asocia stricnina. In cazurile în care MD provoacă o hiperexcitabilitate prea mare a miocardului (acţiune inversă de exemplu) putem asocia hipnotice. Credem că asocierea stricninei va putea fi indicată şi în insuficienţa miocardică cronică asociată cu bloc atrio-ventricular.

5. TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI MIOCARDICE ÎN CURSUL BOLILOR INFECŢIOASE ŞI ÎN BOLILE CAŞECTICE

Cercetările noastre din 1917 în cazuri foarte numeroase de insuficienţă miocardică în cursul tifosului exantematic care ne-a permis într-un mare număr de cazuri să studiem acţiunea medicamentelor digitalice (digitală, strofantină), întrebuinţau proba atropinei şi ortostatismului în cursul infecţiei; cercetări ulterioare privitoare la influenţa MD asupra acţiunii mediatorilor chimici şi ionilor, ne-au condus la o concepţie personală asupra mecanismului insuficienţei miocardice în cursul infecţiilor acute şi asupra mecanismului de acţiune a MD. Rezumăm mai jos concepţia noastră.

a) In cursul infecţiilor acute tonusurile, atît al P cît şi al S sînt scăzute şi mai ales tonusul P, ceea ce explică tahicardia. Este vorba de o hipoamfotonie mai ales în sens P, datorită unei hipoconcentraţii în complex acetilcolinic şi adrenalinic şi unei hiporeactivităţi faţă de Ach, Sy şi ioni şi în special faţă de Ach şi K. Această stare se găseşete în orice afecţiune febrilă.

b) Cardiotonicele sînt mult mai puţin eficace în insuficienţa miocardică infecţioasă, prin faptul că aceste medicamente acţionează crescînd reactivitatea faţă de mediatorii chimici şi ioni, reactivitate care este diminuată în orice afecţiune febrilă. De aceea, avem nevoie de medicamente digitalice care, prin acţiunea lor mai intensă şi prin puterea lor de pătrundere mai rapidă în fibra miocardică, să poată acţiona mai eficace. Astfel, strofantinele (strofantina, ouabaina), care fiind hidrosolubile, sînt eficace, în timp ce glucozii digitalici (insolubili în apă) nu dau nici un rezultat.

c) Comparînd acţiunea MD în insuficienţa miocardică cronică şi insuficienţa miocardică acută (în cursul febrei), ea este mult mai intensă în prima categorie de cazuri, prin faptul că reactivităţile faţă de ioni şi mediatori chimici sînt mult scăzute în a doua categorie.

Susţinem că aşa zisa «toxicitate» a strofantinei care ar provoca moartea subită, se confundă cu acţiunea sa nespecifică, prin urmare cu acţiunea sa cardiotonică. Am explicat într-un paragraf anterior mecanismul morţii subite cu

doze mari de strofantină sau ouabaină: el face parte din acţiunea nespecifică a acestui medicament. Nu putem disocia cele două acţiuni, ci în realitate avem a face cu una şi aceeaşi acţiune. Incercările noastre din 1910 de a prepara o strofantină mai puţin toxică prin razele ultraviolete, ne-au arătat că pe măsură ce medicamentul pierdea toxicitatea, pierdea şi acţiunea cardiotonică.

Se adaugă desigur în producerea morţii subite prin strofantină şi acţiunea specifică a MD, faţă de care, desigur, un miocard alterat este mai sensibil.

Hiporeactivitatea organismului (organe terminale, neuroni şi celule endocrine) faţă de mediatorii chimici şi ioni, care se produce în febră aduce după sine o stare de hiporeactivitate faţă de MD, care acţionează prin intermediul mediatorilor chimici şi ionilor. Aceasta explică reacţia mai puţin intensă şi eficacitatea terapeutică mai slabă a MD în insuficienţa miocardică în cursul unei boale febrile, ca şi faptul că, pentru a obţine un efect, trebuie să ne servim de strofantine, care fiind hidrosolubile, acţionează mai intens şi mai rapid. Această stare de hiporeactivitate explică şi faptul că accidentul de moarte subită după strofantină, chiar cînd întrebuinţăm doze mici, des repetate, nu se produce în cursul insuficienţei miocardice acute.

Am dat exemplul unei insuficienţe miocardice acute în cursul febrei tifoide în care am găsit bolnava cu un ritm normotop de 160 pe minut, o stare de, hipotensiune marcată şi o stare generală excesiv de gravă. Considerînd cazul disperat în care riscul de moarte subită după strofantină nu mai putea fi luat în consideraţie, am ordonat să i se practice la fiecare 30 de minute, 0,1 —0,2 mg de strofantină. După 8 ore, inima a ajuns la un ritm de 80 pe minut şi bolnava a fost salvată. Primise în curs de 8 ore, doza enormă de 3 mg de strofantină pe cale intravenoasă, aşa dar de mai multe ori doza care provoacă moartea subită în insuficienţa miocardică cronică. Descriem acest caz, desigur, nu pentru a preconiza doze mari în insuficienţa miocardică în cursul bolilor febrile, dar pentru a demonstra că, graţie hiporeactivităţii organelor terminale, acest medicament nu produce oprirea inimii chiar în doze mari. Acest fapt probează odată mai mult concepţia noastră asupra mecanismului morţii subite cu strofantină.

Ne dăm seama că în acest caz, dacă bolnavul ar fi fost tratat la timp, nu ar fi fost nevoie de mai mult decît 0,25 mg de 2 sau de 3 ori pe zi. Experienţa noastră în cursul epidemiei de tifos exantematic ne-a convins că, urmărind bolnavul dimineaţa şi seara şi comparînd curba termică cu aceea a pulsului, putem decela de la început insuficienţa miocardică şi putem, cu aceste doze, să o facem să dispară.

În *insuficienţa miocardică care însoţeşte stările de hipoamfotonie pronunţată în bolile caşectice*, găsim aceea şi hiporeactivitate faţă de MD ca şi în insuficienţa miocardică în bolile febrile. Urmăm regulile stabilite în paragraful anterior.

Pentru motivele arătate anterior în care studiem tratamentul digitalic al insuficienței miocardice cronice, este indispensabil în insuficiențele miocardice în cursul bolilor infecțioase şi în stările caşectice să asociem stricnina care, împiedicînd acțiunea colinesterazei pe centri, favorizează acțiunea Ach şi excită centrii. Cercetările lui D. Danielopolu şi Maria Corneanu au arătat că, în cursul febrei provocate, reactivitatea la Ach a centrilor este micşorată, ceea ce scade acțiunea activantă a MD asupra acestor centri. Asocierea stricninei corectează această hiporeactivitate față de Ach a centrilor şi întăreşte acțiunea MD. Acțiunea MD pe centri întăreşte acțiunea sa pe miocard.

6. METODA ATRADRENOSTROFANTINEI PENTRU REANIMAREA INIMII

Injecția intracardiacă de adrenalină în colapsul cardiac în cursul anesteziei a reanimat unori inima. Cercetările noastre experimentale au arătat însă că o inimă complet oprită nu poate fi reanimată prin injecția intracardiacă de adrenalină, pentru motivul că adrenalina nu poate acționa asupra fibrei miocardice decît dacă ea pătrunde în coronare. Explicăm cazurile de reanimare a inimii în aceste condiții în felul următor. Sîntem convinşi că în aceste cazuri, inima nu era complet oprită şi că ea mai prezenta slabe contracții cardiace, care nu mai produceau o undă arterială apreciabilă la pulsul radial, ceea ce făcea să se presupună o oprire completă a inimii. Experiențele noastre pe cîine ne-au arătat, de exemplu că, oprirea inimii se face deobicei printr-o scădere progresivă a contractilității şi că la un moment dat presiunea nu se mai înscrie (foarte slab) decît la carotidă, ea fiind dispărută la femurală. În acest moment, şi atîta timp cît inima mai prezenta contracții foarte slabe, o injecție intracardiacă de adrenalină reanimează inima, deoarece din doza de 1—2 mg ce injectăm, este suficient o cantitate de cîteva γ pentru a excita miocardul.

Cînd inima este definitiv oprită putem totuşi să reanimăm organul dacă asociem injecției de 1—2 mg de adrenalină un *masaj violent abdomino-toracic* care împinge sîngele din teritoriul abdominal în inima dreaptă, apoi prin artera pulmonară în plămîni şi prin venele pulmonare în inima stîngă.

Am probat că, chiar cu inima complet oprită, putem prin acest procedeu să facem să reflueze *în mod pasiv* sîngele pînă în ventriculul stîng, de unde tot în *mod pasiv*, el trece în arterele coronare, unde este suficientă o doză foarte mică de adrenalină pentru a excita inima şi a o reanima.

Am obținut (mai rar) reanimarea inimii prin acest procedeu chiar după ce ventriculul intrase în fibrilație.

Pentru a intensifica acțiunea Adr, asociem atropină, care, împiedicînd acțiunea Ach, face efectul Adr exclusiv S-mim, şi strofantină, pentru a favoriza

acțiunea inotropă pozitivă a Adr. Este ceea ce am descris sub numele de *metoda atradrenostrofantinei.*

Este indispensabil respirația artificială ce trebuie practicată de preferință cu un aparat de respirație artificială, similar cu acela întrebuințat în fiziologia experimentală.

Asociem de asemenea excitația externă (prin compresiune) a sinului carotidian care, excitat extern, excită centrul respirator bulbar (deși tonusul respirator sino-carotidian este inhibitor).

Dozele întrebuințate sînt următoarele: 2 cm^3 sol. adrenalină $1^0/_{00}$+0,0005 (1/2 mg) de atropină sulfurică+0,2 mg strofantină, injectate împreună intracardiac la punctul de elecție.

Se repetă odată sau de mai multe ori aceiași doză în caz de insucces.

La pisică am obținut prin metoda cu atradrenostrofantină, reanimarea inimii chiar la 8 minute dela oprirea ei.

Este necesar ca fiecare sală de operație să posede un aparat de respirație artificială și o trusă pentru metoda cu atradrenostrofantină. Pentru motivele arătate în cele două paragrafe anterioare adăugăm la atradrenostrofantină, stricnina.

7. TRATAMENTUL ȘOCULUI

Farmacodinamia nespecifică ne-a dat noi orientări în *tratamentul stărilor de șoc.*

Pînă la cercetările noastre s-a considerat șocul ca datorit exclusiv histaminei. Am descris șocul acetilcolinic parafilactic și neparafilactic.

În șocul provocat de arsuri, traumatisme cu destrucție de țesut, traumatisme chirurgicale, șocul este pur histaminic.

Oricare ar fi natura șocului, tratamentul este același.

Masa sanguină este scăzută și aparatul circulator (ca toate organele dealtfel) se găsesc într-o stare de hipoamfotonie foarte pronunțată. Se impune creșterea masei sanguine prin transfuzie largă de sînge sau, în lipsă, prin soluție fiziologică și ridicarea tonusului aparatului circulator și al tuturor celorlalte organe terminale, al centrilor și glandelor endocrine.

Întrebuințăm pentru aceasta (urmărind continuu presiunea sanguină) injecții intravenoase repetate dintr-un amestec de 1 cm^3 adrenalină 1/100.000 +atropină 0,25 mg+0,1 mg strofantină.

Pentru motivele arătate în paragraful anterior asociem în acest tratament și stricnina.

8. TRATAMENTUL DIGITALIC AL HIPERTONIEI CIRCULATORII

În 1917, am expus cercetările noastre în *tratamentul digitalic al hipertoniei circulatorii* (hipertensiunii). Pînă la cercetările noastre se considera digitala contra-indicată în hipertensiune, deoarece acest medicament, în cercetările

experimentale, într-o anumită doză, ridică presiunea sanguină. Cercetările noastre din 1917 au arătat că medicamentele digitalice scad presiunea sanguină la hipertensivi şi că ele sînt singurele medicamente utile în hipertensiune, acţiunea lor fiind de lungă durată.

Din punctul de vedere al acțiunii asupra presiunii sanguine, noi considerăm MD ca substanțe care *în general* (cu multe excepții) ridică presiunea cînd este scăzută şi o scad cînd este ridicată.

În clasificația noastră, deosebim *hipertonia circulatorie primitivă* (în care intră hipertonia zisă esențială şi hipertonia malignă) datorită unei modificări locale în fibra circulatorie (fibrele miocardice, ale vaselor circulației generale şi ale coronarelor) care le ridică raportul interreacțional şi le face să reacționeze anormal spre un tonus ridicat față de mecanismul regulator normal şi *hipertonia circulatorie secundară* în care fibra circulatorie este normală, dar reacționează anormal față de un mecanism regulator anormal. În hipertonia secundară deşi fibra circulatorie este normală, RIR este ridicat prin modificarea mecanismului regulator.

În hipertonia primitivă este vorba de o fibră circulatorie alterată, care reacționează anormal la un mecanism normal iar în hipertonia secundară avem a face cu o fibră circulatorie normală care reacționează anormal la un mecanism regulator anormal.

Am arătat că pe orice punct al mecanismului circular amfotrop, pe traiectul căruia se găseşte şi scoarța cerebrală, ar acționa un factor excitator, întreg mecanismul este intensificat, apare cercul vițios reflex descris de noi în 1924 şi în anii următori în multe sindrome patologice (angina de piept, astm etc.). Aşa dar atît în hipertonia primitivă cît şi în cea secundară scoarța cerebrală joacă un rol foarte important. Cunoaştem metoda sovietică prin care se poate provoca o nevroză experimentală cu hipertensiune acționînd asupra scoarței cerebrale. De altă parte, chiar în ceea ce noi denumim hipertonie secundară, scoarța cerebrală poate avea dela început un rol important. Capilarita universală care însoțeşte glomerulonefrita atinge şi vasele creierului, ceea ce modifică şi reactivitatea scoarței cerebrale, care influențează RIR al vaselor. Cercetările lui Miasnicov au arătat că renina care se produce în cursul ischemiei renale acționează prin scoarța cerebrală.

Creşterea RIR în ambele forme este datorită unei ridicări atît a R+ (față de Sy) cît şi a R— (față de Ach), în general cu predominență în sens pozitiv (de unde hipertensiune). În cercetările experimentale numai dozele mari de MD ridică presiunea sanguină, favorizează mai mult acțiunea Sy decît pe aceea a Ach. În terapeutică întrebuințăm doze mai mici care favorizează mai mult acțiunea Ach decît aceea a Sy şi produc o scădere a presiunii la hipertensivi.

Grație complexului digitalo-protoplasmatic pe care îl formează MD cu protoplasma și care este destul de stabil (dar reversibil), aceste medicamente au o acțiune prelungită, ceea ce le face utile în tratamentul unui sindrom permanent ca hipertensiunea circulatorie.

Se adaugă acțiunea vasodilatatoare renală a MD, descrisă de Loewi și D. Ionescu, care crește diureza și, foarte probabil, asigură eliminarea de substanțe hipertensive.

9. TRATAMENTUL DIGITALIC ÎN INSUFICIENȚA MIOCARDICĂ LA ASTMATICI

Cercetările noastre clinice și experimentale de farmacodinamie nespecifică ne-au permis a corecta unele inconveniente în *tratamentul insuficienței miocardice la astmatici.*

Astmul este datorit unei amfotonii locale cu predominență excitatoare, care face bronhiile hiperreactive la Ach și la K. MD, favorizînd pe organele Ach+Sy — mai mult acțiunea Ach și K, decît a Sy și Ca și acționînd asupra bronhiilor în această stare, poate provoca accese de astm. La un astmatic care face o insuficiență miocardică și care are nevoie de un MD, nu putem administra aceste medicamente, care îi pot provoca accese de astm și prin aceasta pot agrava chiar insuficiența miocardică. În aceste cazuri, asociem atropina care împiedică Ach sau substanțe care împiedică și acțiunea Ach și aceia a ionului K și a histaminei ca de exemplu cafeina.

10. TRATAMENTUL SUBCUTAN CU ACETILCOLINĂ ÎN HIPERTENSIUNE

Se întrebuințează curent Ach în doză mare în injecție subcutanată în tratamentul hipertensiunii și al arteritelor obliterante.

Am atras atenția asupra faptului că Ach introdusă în țesuturi este repede inactivată prin colinesterază și că în cel mai bun caz acest tratament este inutil. Rareori tensiunea scade slab și cu totul tranzitoriu. Am constatat uneori o ridicare bruscă a tensiunii arteriale, fenomen pe care l-am explicat prin trecerea posibilă în sînge a unei anumite cantități care stimulează (mai ales prin intermediul centrilor) adrenalino-secreția. Acest tratament trebuie să fie îndepărtat.

11. TRATAMENTUL INTRAVENOS CU ACH

Se întrebuințează doze mari de Ach în injecție intravenoasă în diferite sindroame, ca tahicardia paroxistică. Cu toată eficacitatea acestui tratament, atragem atenția asupra faptului că leziunile latente ale fasciculului lui His

sînt foarte frecvente şi că o doză mare de Ach poate opri ventriculul pentru o perioadă de timp necompatibilă cu viaţa.

S-a mai întrebuinţat Ach în doză foarte mare pentru a provoca un şoc (acces epileptiform). Pentru aceleaşi motive, acest tratament poate fi periculos.

Ach injectată intravenos excită în acelaşi timp sistemul nervos, sistemul endocrin şi sistemul efector al organelor terminale şi efectele obţinute sînt rezultatul acţiunii predominente asupra unuia sau celuilalt sistem.

Noi am descris în şocul acetilcolinic patru faze pe care le putem studia experimental prin injecţia intravenoasă de diferite doze de Ach:

a) *Faza de şoc hipotensiv acetilcolinic*, datorit predominenţei acţiunii Ach pe aparatul circulator, caracterizat prin bradicardie şi hipotensiune.

b) *Faza de contraşoc neuro-adrenalinic* (fenomenul de apărare) care corectează hipotensiunea datorită acţiunii predominente în această fază pe centrii nervoşi superiori şi pe medulo-suprarenală (care este excitatoare şi prin centri).

Această fază este caracterizată prin accelerarea ritmului şi ridicarea presiunii la nivelul iniţial şi uneori deasupra acestui nivel. Pot apărea şi convulsii.

c) *Faza de şoc histaminic* (fenomene de apărare care corectează fenomenele din faza a doua) datorită excesului de metaboliţi ce se nasc din cauza hiperfuncţiunei tuturor organelor. Printre aceştia se găseşte histamina, care frenează centrii.

d) *Faza antihistaminică* prin inactivarea progresivă a histaminei.

Fenomenele produse în primele trei faze pot fi nocive organismului ceea ce trebuie să ne conducă a înlătura acest procedeu terapeutic.

12. HIPNOTICE

Cloralul în doză mică favorizează acţiunea Ach pe organ terminal şi pe celula nervoasă. În doză mare (hipnotice) împiedică acţiunea Adr numai pe sistemul nervos. Luminalul împiedică acţiunea Ach pe sistemul nervos endocrin şi efector al organului terminal.

13. ALCOOLUL ETILIC

Am arătat că alcoolul etilic, pînă la o doză care depăşeşte consumul normal de alcool al unui om, este un excelent stimulent al organismului, prin aceea că el favorizează acţiunea factorilor naturali care întreţin echilibrul funcţional al organelor.

Prin acţiunea sa favorizantă faţă de Ach, alcoolul etilic stimulează producţia de anticorpi şi prin urmare filaxia. Trebuie însă să ţinem seamă de faptul că, favorizînd acţiunea Ach, alcoolul etilic favorizează şi fenomenele parafilactice şi că el poate fi vătămător la bolnavii cu sindroame parafilactice.

În cursul infecţiilor, alcoolul etilic este un excelent stimulant.

Nu trebuie să depăşim însă o anumită doză, deoarece o cantitate mare, prin acţiunea sa specifică, împiedică acţiunea tuturor factorilor naturali. De aceea, tratamentul în astm prescris de unii autori cu cantităţi mari de alcool trebuie abandonat.

14. DISPARIŢIA TEMPORARĂ A SINDROAMELOR PARAFILACTICE ŞI ÎN GENERAL A SINDROAMELOR PAROXISTICE, ÎN URMA ANESTEZIEI GENERALE

După anestezia generală, sindroamele paroxistice ca angina de piept, astmul epilepsia, tahicardia paroxistică, pot dispărea pentru multe săptămîni, fenomen care a înşelat pe unii autori în judecarea eficacităţii metodelor de tratament. Fenomenul este datorit unei hipoamfotonii generale pe care o provoacă anestezia, care face toate ţesuturile hiporeactive la factorii naturali.

15. DISPARIŢIA SINDROAMELOR PAROXISTICE ÎN CURSUL FEBREI ŞI CÎTVA TIMP DUPĂ DEFERVESCENŢĂ

Febra provoacă o stare de hipoamfotonie mai ales de sens parasimpatic datorită scăderii reactivităţii organelor terminale, neuronilor şi celulei endocrine, care face hiporeactive aceste ţesuturi la factorii naturali. Sindroamele paroxistice ca accesul de epilepsie, de tahicardie paroxistică, de astm, de angină de piept sau de angină abdominală, de claudicaţie intermitentă, de hipertensiune paroxistică etc., sînt datorite unui factor local predispozant care ridică raportul intereacţional şi provoacă un cerc viţios reflex. Scăderea acestui raport în cursul febrei şi cîtva timp după defervescenţă, şi iporeactivitatea la Ach a întregului arc reflex, este cauza dispariţiei sindroamelor paroxistice.

16. SOMNOTERAPIA

În 1923 am arătat fenomenul următor. Înscriind la om mai multe ore consecutive gastrograma cu *metoda viscerografică*, contracţiile gastrice dispăreau de îndată ce bolnavul adormea, pentru a reapărea după ce se deştepta.

Metoda sovietică a somnoterapiei, care a arătat că scoarţa cerebrală coordonează toate funcţiunile organismului, a dat excelente rezultate în ulcerul gastric şi duodenal, în hipertensiune, angina de piept etc. Metoda sovietică a fost întrebuinţată în U.R.S.S. mai întîi în psihastenie, apoi în alte afecţiuni. Rezultatele au fost excelente. C. Dimitriu a aplicat-o pentru prima dată în Romînia în ulcerul gastric cu rezultate excelente.

Somnoterapia produsă de hipnotice în boala ulceroasă, arată rolul incontestabil al scoarţei asupra viscerelor — demonstrată de I. P. Pavlov.

Am arătat că unele hipnotice, ca luminalul, acţionează nu numai asupra centrilor dar şi asupra glandelor endocrine şi organelor terminale pe care împiedică acţiunea factorilor eficienţi, în timp ce altele nu acţionează decît asupra centrilor. Este necesar ca în somnoterapie să alegem hipnoticul care ne convine, judecînd dacă avem un avantaj să acţionăm, nu numai asupra centrilor, dar şi asupra organelor terminale bolnave. Cercetările noastre au arătat că cloralul este hipnotic într-o doză destul de mare care totuşi nu influenţează organele endocrine şi organele terminale.

Numeroase cercetări personale ne-au condus la concepţia următoare asupra mecanismului fenomenului de imunitate. Antigenul introdus în organism deslănţuie din partea ţesuturilor liberarea de Ach *(acţiune acetilcolinergică a antigenelor)*, care stimulează producţia de globuline *(acţiune globulinogenă a Ach)*, care în contact cu antigenul şi fără să se combine cu el, capătă o proprietate nouă specifică, devenind anticorpi specifici. Aceştia produc imunitatea sau filaxia. Hiperproducţia de Ach prin acţiunea de lungă durată a antigenului dă naştere la o stare de hiperconcentraţie colinică, stare nespecifică produsă alături de filaxie, motiv pentru care am denumit-o parafilaxie şi care nu este alta decît anafilaxia descoperită de Richet. La reintroducerea aceluiaşi antigen, cu ocazia formării complexului antigen-anticorp-alexină, ia naştere Ach care provoacă şocul. Producerea de histamină este secundară şocului.

Am arătat în 1943 rolul important al întregului sistem nervos în fenomenele de imunitate şi parafilaxie. Hipnoticele, prin acţiunea lor centrală, vor trebui să modifice considerabil aceste fenomene. Am demonstrat de altă parte că unele hipnotice ca luminalul, împiedică pe organele terminale acţiunea Ach şi împiedică şocul parafilactic. Cercetările Institutului nostru au arătat că ipnoticele împiedică formarea anticorpilor ca şi şocul parafilactic împiedicînd acţiunea Ach.

17. FARMACODINAMIA NESPECIFICĂ ÎN OBSTETRICĂ ŞI GINECOLOGIE

Am arătat că digitala nu trebue să fie considerată ca un medicament cardiac, ci ca un *medicament somato-vegetativ general*, care poate fi întrebuinţat în alte afecţiuni decît acelea ale aparatului circulator. După principiile stabilite de noi, A. Crăiniceanu a întrebuinţat cu succes medicamentele digitalice, pentru a grăbi involuţia uterină *post partum*. Ea acţionează pe uter, favorizînd acţiunea Ach şi a ionului K.

Acelaşi autor întrebuinţează cu succes cafeina, care împiedică acţiunea Ach şi a ionului K, în tratamentul preventiv al avortului spontan (scăderea reactivităţii pozitive a uterului prin acţiunea parasimpatofrenatoare a cafeinei).

S. Simionescu, în colaborare cu A. Crăiniceanu, au studiat acţiunea hormonilor şi a medicamentelor asupra reactivităţii uterului pe baza principiilor farmacodinamiei nespecifice, cu rezultate foarte interesante, care

deschid largi drumuri în terapeutică. Am studiat împreună cu C. Vasilescu şi E. Velican, reacţiile hipofizo-utero-ovariene după diferite medicamente. S. Simionescu cercetează actualmente farmacodinamia nespecifică a ciclului sexual.

18. INFLUENŢA HORMONILOR ŞI A VITAMINELOR ASUPRA ACŢIUNII MEDICAMENTELOR ŞI INFLUENŢA MEDICAMENTELOR ASUPRA CICLULUI DE EVOLUŢIE A HORMONILOR ŞI VITAMINELOR

Nu este logic să descriem *boli endocrine*, deoarece, în toate bolile secreţia endocrină este modificată. Boala lui Basedow nu este o boală a tiroidei, ci a întregului organism. Chiar factorul iniţial care produce boala poate porni din afara tiroidei (centri superiori, hipofiză etc.). De asemenea, hipotiroidiile sînt afecţiuni ale întregului organism.

După cum am spus într-un paragraf anterior, în orice punct al mecanismului circular ar acţiona un factor patogen, întregul mecanism circular, şi prin urmare întreg organismul, este turburat. Or, glandele endocrine se găsesc în schema noastră pe traiectul acestui mecanism circular.

Glandele endocrine participă la producerea tuturor sindroamelor patologice. Avem însă afecţiuni pornite dintr-o glandă endocrină (adenom suprarenal, unele forme de Basedow etc.).

În terapeutica pe care o aplicăm în toate bolile este nevoie să studiem în prealabil acţiunea nespecifică şi acţiunea specifică a medicamentelor asupra organelor terminale, celulei endocrine şi neuronului vegetativ şi somatic.

Sîntem în curs de a cerceta, pe baza farmacodinamiei nespecifice, acţiunea medicamentelor întrebuinţate în boala lui Basedow şi în hipotiroidii. Vom avea de cercetat de o parte influenţa medicamentelor faţă de hormoni şi pe de altă parte influenţa hormonilor faţă de acţiunea medicamentelor.

În acelaşi sens cercetăm vitaminele.

Cercetările noastre au arătat că vitamina C este un medicament activant. Colaboratorul nostru prof. I. Niţescu a studiat cu rezultate încurajatoare acţiunea vitaminei C asupra rezistenţei la efort, ceea ce confirmă rolul activant al acestei vitamine.

Întreprindem şi cercetări asupra rolului activant al medicamentelor digitalice (MD) în rezistenţa la efort. Am arătat, în adevăr, că MD sînt substanţe activante atît pe sistemul efector al organelor terminale, cît şi pe sistemul endocrin şi sistemul nervos.

Am propus pentru a potenţa acţiunii medicamentelor digitalice asociere de Vitamina C, care favorizează acţiunea a Ach şi a Sy. Vitamina H′ are aceeaşi acţiune.

19. TRATAMENTUL MIASTENIEI ŞI TRATAMENTUL HIPERTONIEI MUSCULARE POSTENCEFALITICE

Cercetările noastre, publicate în 1922,asupra tonusului muscular normal şi patologic au arătat că atropina în doză mică (acţiunea favorizantă faţă de Ach), ridică tonusul muscular şi că dozele mari (care împiedică acţiunea Ach), diminuă tonusul muscular; că eserina în doză mică creşte şi în doză mare diminuă tonusul; că adrenalina în doză mică creşte şi în doză mare diminuă tonusul. Aceasta pentru că în doza mică de atropină predomină acţiunea antiacetilcolinolitică, care favorizează acţiunea Ach, iar cu doza mare predomină acţiunea parasimpatofrenatoare care împiedică acţiunea Ach. În adevăr, cercetările noastre au arătat că Ach şi K ridică tonusul iar Sy şi Ca îl diminuă.

Pe baza acestor cercetări am putut afirma influenţa sistemului vegetativ asupra muşchiului voluntar. Ele au fost combătute de Marinescu, dar confirmate în urmă de numeroşi autori.

I. T. Niculescu şi A. Radovici, bazîndu-se pe acţiunea hipnotică a dozelor mari de atropină, au arătat că ea suprimă mişcările clonice postencefalitice, iar mai tîrziu Boemer, pe baza aceloraşi cercetări ale noastre, a preconizat atropina în doze progresive în tratamentul hipertoniei musculare post-encefalitice.

Farmacodinamia nespecifică ne-a adus date noi în mecanismul de acţiune al scopolaminei, hiosciaminei, duboisinei şi atropinei, mecanismul efectelor lor terapeutice neputînd fi stabilit decît pe baza acestor principii.

Prostigmina este un excelent medicament în miastenie, dar mecanismul său de acţiune va trebui cercetat pe baza aceloraşi principii.

Diparcolul şi Parpanitul împiedică acţiunea Ach pe organul terminal şi pe sistemul nervos. Aceste medicamente pot fi întrebuinţate cu folos în tratamentul afecţiunilor peroflactice.

20. OBIŞNUINŢA LA ATROPINĂ

La Oficiul internaţional de igienă publică din Paris, delegatul Egiptului a adus în 1934 în discuţie cazul unei specialităţi farmaceutice conţinînd morfină şi atropină care se vindea în Egipt fără restricţiunile art. 8 din Convenţia opiului dela Geneva, pe motivul că se asocia atropina la care organismul nu s-ar obişnui şi în acest fel se poate evita întrebuinţarea acestei specialităţi de către toxicomani. Totuşi toxicomanii uzau larg de această preparaţie, fără fenomene de intoxicaţie cu atropină. Am susţinut la această dată că organismul se obişnuieşte la atropină.

Am studiat în urmă chestiunea pe om, în colaborare cu N. Răiciulescu, şi am arătat că, dacă creştem progresiv doza zilnică putem ajunge pînă la 2 şi

3 cg pe zi, fără nici un inconvenient. Pulsul rămîne normal, fenomen pe care l-am explicat prin aceea că atropina împiedică acțiunea Ach, iar printr-un fenomen de amfomecanism (amfofrenație) se împiedică şi acțiunea Sy. Se produce astfel o stare de hipoamfotonie. Aceste încercări ne-au dus la *metoda hipoamfotonică cu atropină*, care ne-a dat rezultate excelente în diferite afecțiuni.

Metoda hipoamfotonică cu atropină, inițiată de noi în 1936, este bazată pe acțiunea parasimpatofrenatoare a atropinei, care aduce după sine, printr-un fenomen de amfofrenație, la o diminuare a reactivității S-mim.

Am întrebuințat-o cu succes în tratamentul preventiv al acceselor de astm şi am recomandat-o în tratamentul preventiv al răului de mare şi al accidentelor ce pot surveni în cursul anesteziei generale şi care sînt produse uneori prin fenomene de sens parasimpatic, precum şi în afecțiunile parafilactice. Se poate obține rezultate bune prin tratamentul prelungit cu 2-3 mg atropină sulfurică zilnic, pe cale bucală.

21. TERAPEUTICA DIGITALICĂ ÎN SCOPUL FAVORIZĂRII FENOMENELOR DE IMUNITATE

Pe baza concepției noastre, după care Ach este indispensabilă formării anticorpilor, am emis ipoteza că digitala care favorizează acțiunea Ach, ar putea favoriza producția de anticorpi şi prin urmare ar uşura fenomenele de apărare ale organismului.

S-ar putea încerca digitala în infecțiile generale, dar nu trebuie să uităm că acțiunea sa favorizantă față de Ach care intensifică formarea de anticorpi, poate uşura în acelaş timp şi producerea de accidente parafilactice, care pot fi nocive.

Putem însă întrebuința tratamentul digitalei către sfîrşitul boalei infecțioase, pentru a favoriza imunitatea. La acest moment, fenomenele parafilactice sînt mai puțin de temut.

Va fi interesant de cercetat de asemenea acțiunea digitalei aplicată local pe plăgile infectate.

22. FARMACODINAMIA NESPECIFICĂ ÎN TERAPIA FIZICĂ

Am arătat anterior că sindroamele parafilactice (astm etc). şi sindroamele paroxistice neparafilactice (tahicardia paroxistică, accesele anginoase etc). dispar pentru cîteva timp în cursul unei boli febrile. Am arătat că în cursul febrei se produce o hipoamfotonie mai ales o hipoamfotonie parasimpatică, atribuită unei hiperconcentrații în C Ach şi unei diminuări a reactivității față de Sy şi Ach şi în special față de Ach.

De altă parte, observațiile noastre clinice privitoare la influența febrei asupra acțiunii cadriotonicelor, făcute începînd din 1917 în cursul tifosului exantematic,

ne-au condus la un program de cercetări asupra febrei şi influenţei ei asupra funcţiunilor întregului organism. Primele rezultate ne-au arătat asemănare de acţiune între agenţii fizici şi medicamente. Mecanismul de acţiune a agenţilor fizici întrebuinţaţi în terapeutică (radioterapie, unde scurte, raze ultraviolete etc.) este departe de a fi cunoscut. Unele observaţii, ca de exemplu acţiunea inversă a dozelor mici şi dozelor mari în aplicarea razelor X, fenomenele vegetative care însoţesc acţiunea agenţilor fizici etc. ne fac să credem că agenţii fizici au o *acţiune nespecifică* care se exercită influenţînd factorii naturali şi o *acţiune specifică*. Cunoaşterea exactă a mecanismului de acţiune ne poate duce la importante progrese în terapia fizică.

Cercetările din Institutul nostru pe animale (S. Simionescu, D. Danielopolu, I. Bruckner şi M. Corneanu) ne-au arătat că în cursul hipertermiei, reactivitatea la Ach scade intens, atît pe organele terminale, cît şi pe centrii nervoşi superiori. Acţiunea contracturantă pe intestin a eserinei şi strofantinei (care se produce prin acţiunea favorizantă a acestor medicamente faţă de Ach) nu se produce după ridicarea temperaturii. Şocul parafilactic (experienţe pe cîine) este împiedicat pe animalul la care provocăm hipertermie cu unde scurte. Se ştie de asemenea că organele supuse la rece îşi măresc reactivitatea, fenomen ce a fost studiat şi confirmat de colaboratoarea noastră S. Simionescu în Institutul nostru.

23. TRATAMENTUL AFECŢIUNILOR REUMATISMALE

În reumatismul cardioarticular specific (boala lui Sokoloski-Bouillaud), care în concepţia noastră este o boală infecţioasă specifică (foarte probabil o viroză), salicilatul de sodiu are o acţiune specifică antiinfecţioasă şi este tratamentul indispensabil al acestei boli. Nu credem ca piramidonul să posede aceeaşi acţiune, cel puţin în acelaşi grad.

Cercetările noastre au stabilit totuşi următoarele fapte:

1) Piramidonul ameliorează fenomenele articulare şi chiar atingerea cardiacă (mai puţin sigur decît salicilatul);

2) Salicilatul de sodiu prezintă o oarecare eficacitate în pseudoreumatismul infecţios, deşi acest medicament nu posedă nici o acţiune antimicrobiană faţă de streptococul care este agentul obişnuit al acestei boli.

Piramidonul are o acţiune similară.

3) Salicilatul, ca şi piramidonul, sînt eficace în afecţiunile reumatismale parafilactice neinfecţioase ca acelea ce se întâlnesc în boala serului, în reumatismul parafilactic neinfecţios provocat de resorbţia din focarele de infecţie de proteine (devenite heterogene prin efectul inflamaţei locale şi prin urmare antigene) şi în reumatismul parafilactic neinfecţios provocat de medicamente

care fac din proteinele normale, proteine heterogene, care devin antigene. Iată cum explicăm noi acțiunea salicilatului și piramidonului în aceste din urmă afecțiuni, unde nu poate fi vorba de o acțiune antimicrobiană a salicilatului.

În afară de acțiunea lor antimicrobiană (mai sigură pentru salicilat), salicilatul și piramidonul au o acțiune nespecifică: el e împiedică acțiunea histaminei, care joacă un rol important în procesele de inflamație de orice natură la care participă țesutul conjuctiv. Leziunile în reumatismul cardio-articular specific (nodulul Aschoff-Talalaev) sînt în parte specifice (produse de virusul specific), în parte nespecifice în care histamina joacă un rol important. Ach este aceia care inițiază fenomenele. În leziunile țesutului conjuctiv al pseudoreumatismului infecțios, histamina joacă de asemenea un rol foarte important. În afecțiunile reumatismale neparafilactice, șocul parafilactic este provocat, în concepția noastră, prin liberarea de Ach, iar producerea de histamină este secundară. Nu este mai puțin adevărat că histamina, deși produsă secundar, joacă un rol foarte important în fenomenele inflamatorii ale țesutului conjunctiv.

Eficacitatea salicilatului și piramidonului în toate aceste afecțiuni se explică prin acțiunea nespecifică antihistaminică. La aceasta se adaugă acțiunea acestor medicamente asupra altor factori importanți în reactivitatea țesutului conjunctiv, pe care sîntem pe cale a-i cerceta. Este important de asemenea faptul că în afecțiunile reumatismale parafilactice neinfecțioase, acțiunea salicilatului și piramidonului este foarte rapidă și fenomenele dispar foarte repede, în timp ce este nevoie de mai multe săptămîni pentru a vindeca cu salicilat reumatismul cardioarticular specific, o boală infecțioasă care necesită pentru a se produce, prezența virusului specific în miocard și în țesutul mezodermic al aparatului locomotor.

IX. METODE ŞI PROGRAM DE CERCETĂRI

Cercetările de farmacodinamie făcute de noi pe om şi pe animale de mai bine de 40 de ani, au fost totdeauna întreprinse concomitent cu cercetările de fiziologie normală şi patologică ceea ce ne-a determinat în tot acest timp să imaginăm noi metode în cercetarea fiziologiei şi noi procedee terapeutice. Farmacodinamia nespecifică este bazată pe fiziologie şi în acelaşi timp, ne oferă mijloace foarte preţioase pentru a studia mecanismul fenomenelor fiziologice. Pînă în prezent, nu am putut studia încă decît un anumit număr de medicamente şi agenţi fizici, şi ceea ce ne rămîne de făcut cere mult timp şi un mare număr de colaboratori.

Dar rezultatele obţinute pînă în prezent ne permit să credem că sîntem pe calea cea bună şi că principiile de bază ale farmacodinamiei nespecifice sînt juste.

În programul nostru de cercetări, urmăm cele trei legi fundamentale care echilibrează funcţiunile organismului (pe care am bazat *teoria* noastră *a echilibrului funcţiunilor organismului*) care stau la baza *mecanismului antagonismului interstimulant* şi în acelaşi timp, *schema anatomo-fiziologică a mecanismului de reglare a funcţiunilor organismului,* care stă la baza *mecanismului cortico-endocrino-efector.*

Nu se poate studia un mecanism fără celălalt şi studiul interdependenţei lor este indispensabil atît în fiziologie cît şi în patologie, în farmacodinamie şi în terapeutică.

Vom prefera totdeauna experienţele cronice, deoarece — şi asupra acestui fapt a insistat foarte mult şi I. P. Pavlov — în experienţa acută anestezicul şi şocul provoacă o stare anormală a organismului. Vom rezerva experienţele acute numai pentru cercetările ce nu pot fi făcute prin experiemente cronice şi pentru a obţine primele indicaţii pentru experimente cronice.

În studiul fiziologiei şi al farmacodinamiei ţesutului cromafin noi am studiat acţiunea ionilor şi mediatorilor chimici şi farmacodinamia nespecifică injectînd în aortă printr-un ac lung (introdus pînă deasupra arterelor suprarenale) diferitele substanţe şi înscriind presiunea sanguină la carotidă. Prin

pensarea circulară perisuprarenală noi putem studia separat funcţiile ţesutului chromafin intra- şi extra - suprarenal. Aceste cercetări nu pot fi făcute decît în experimentul acut.

Pentru studiul acţiunii diferitelor medicamente asupra colinesterazei, fermenţilor adrenoxidanţi şi histaminazei, nu putem să ne servim decât de experienţe acute prin *metoda labei inactivante* (D. Danielopolu şi Marin Popescu).

În cercetările noastre asupra şocului acetilcolinic şi în cercetările asupra şocului parafilactic şi şocului histaminic nu putem de asemenea să ne servim decât de experimentul acut.

Fiziologia şi farmacodinamia bronhiilor nu se poate studia decît în experimentul acut; de asemenea fiziologia şi farmacodinamia interceptorilor.

In toate cazurile pentru a evita şocul anestezic, lucrăm deseori pe animale neanesteziate sau anesteziate sumar şi după ce anestezia s-a terminat aproape complet.

De altă parte însă, toate aceste experienţe şi multe altele ne servesc pentru a ne da primele indicaţii în scopul de a continua cercetările noastre în experienţe cronice. Am studiat de exemplu numeroase hipnotice pe organul izolat, pe medulo-suprarenală şi pe centrii nervoşi superiori, cercetări făcute toate în experienţe acute. Acestea ne-au dat unele indicaţii pentru cercetări ulterioare în experienţe cronice. Am ales dintre toate hipnoticele în special cloralul cu care putem influenţa pînă la hipnoză centrii superiori, fără a modifica funcţiunile organului terminal şi ale glandelor endocrine. Aceste rezultate ne sînt de foarte mare ajutor pentru a continua cercetările cu metoda reflexelor condiţionate şi electroencefalografia.

Am arătat în experienţe acute rolul frenator asupra scoarţei cerebrale al histaminei, studiu pe care îl vom continua cu metoda reflexelor condiţionate.

Există în adevăr, fenomene pe care nu le putem studia decît în experimentul cronic. Activitatea nervoasă superioară nu se poate studia decît în experienţe cronice. Încă de la al 13-lea Congres internaţional de medicină, I. P. Pavlov a insistat asupra necesităţii de a crea experimental la animale diferite boli, pentru a putea studia mecanismul de producţie a fenomenelor şi pentru a putea întreprinde cercetări de « terapeutică experimentală ». Cercetările sovietice au arătat posibilitatea creării nevrozelor experimentale, care constituie un vast domeniu de cercetări privitoare la rolul scoarţei cerebrale în producerea sindromelor patologice. Prin mijloacele pe care le întrebuinţăm pentru a provoca nevroza experimentală, putem obţine o hipertensiune de lungă durată. Putem de asemenea crea hipertensiunea prin procedeul Goldblatt sau prin secţionarea celor patru depresori, iar metoda sovietică a izolării carotidei într-un manşon

de piele ne permite ca în experiențele noastre să măsurăm variațiile presiunii sanguine.

Metoda micului stomac Pavlov și a celor două mici stomacuri Pavlov, unul pe marea și altul pe mica curbură, realizate de S o l o v i o v, au dat rezultate dintre cele mai interesante. Rezultă așadar că avem în fața noastră un vast domeniu de cercetare cu metoda experiențelor cronice și, după cum am spus mai sus, nu va trebui să întrebuințăm experiențele acute decît pentru cercetările care nu pot fi întreprinse cronic sau pentru a obține anumite indicații în vederea experiențelor cronice ulterioare.

Timp de mai bine de 45 de ani am efectuat studii în fiziologie și în patologie, precum și în legătură cu acțiunea medicamentelor, studiind totdeauna organismul ca un tot întreg.

Nu trebuie să se mai facă confuzia între *a cerceta pe organismul întreg* și *a cerceta în concepția organismului ca un tot întreg.*

Pentru a studia organismul ca un tot întreg prima condiție care se impune cercetătorului este de a avea permanent în mintea sa această noțiune și o schemă anatomo-fiziologică a organismului întreg. Nu putem, în adevăr, a interpreta fenomenele ținînd socoteală de funcționarea organismului ca un tot întreg, decît dacă avem în mintea noastră și *vedem* în tot cursul cercetărilor noastre legăturile dintre sistemul nervos, sistemul endocrin și sistemul efector al organelor terminale, care sînt interdependente.

Un cercetător care are în minte această schemă, chiar cînd el lucrează pe organul izolat, raportează rezultatele obținute la organismul întreg, iar un cercetător care nu îndeplinește aceste condiții, chiar cînd el lucrează *pe organismul întreg* interpretează rezultatele ca și cum ar fi lucrat pe organul izolat. Desigur că un clinician care examine la un bolnav funcțiunile inimii și care nu cunoaște mecanismul cortico-endocrino-efector și căile acestui mecanism obține rezultate pe care el nu le poate raporta la organismul întreg și pe care le interpretează în realitate pe organ izolat, în timp ce un cercetător care cunoaște legăturile cortico-endocrino-efectoare interpretează în organismul întreg, deși a lucrat pe inima izolată.

In cercetările noastre făcute pe animalul întreg, trebuie să distingem ce aparține sistemului nervos, ce aparține sistemului endocrin și ce aparține țesutului efector al organelor terminale.

In fiziologie ca și în patologie, cercetătorul înscrie rezultatele experienței pe organul terminal, dar fenomenele pe care le înscriem sînt rezultatul intervenției celor trei sisteme. De aceea se impune a cunoaște bine fiziologia organului terminal. A înscrie fenomenele pe organul terminal, care este *reactivul nostru,* în cercetarea pe organismul întreg ne induce la erori tot așa de grave ca acelea

într-o cercetare de chimie în care nu cunoaştem compoziţia reactivilor cu care lucrăm.

Pentru a studia fiziologia organului terminal nu este suficient a studia funcţiunile sale pe organismul întreg, în care el este legat de mecanismul regulator neuro-endocrino-efector şi avem deseori nevoie să studiem funcţiunile sale şi izolat de restul organismului. *Dar nu avem dreptul să conchidem, după rezultatele obţinute pe organul izolat, la funcţiunile sale în organismul întreg, tocmai pentrucă l-am separat de mecanismul care reglează aceste funcţiuni.* Cercetările pe organul izolat vor trebui să fie utilizate numai pentru a ne da anumite indicaţii, pe care noi în urmă le legăm de rezultatele obţinute pe acest organ cercetat pe animalul întreg. Cercetarea pe organul izolat este o *metodă analitică* pe care sîntem obligaţi a o aplica pentru ca în urmă, coroborînd rezultatele cu cele obţinute pe animalul întreg, să putem face *sinteza* organismului întreg şi să putem interpreta funcţiunile acelui organ în organism, aşadar legat de mecanismul reglator neuro-endocrin.

Numai astfel vom putea aplica principiul analizei şi sintezei stabilit de Descartes şi asupra căruia a insistat aşa de mult şi Claude Bernard şi I. P. Pavlov.

După cum ar fi greşit să lucrăm numai pe organul izolat, tot aşa ar fi greşit să interzicem această metodă care poate fi întrebuinţată, dar numai atunci cînd este nevoie de ea şi lucrînd totdeauna în concepţia organismului întreg.

Repet, *condiţia indispensabilă pentru a lucra în concepţia organismului întreg şi în fiziologie şi în clinică şi terapeutică este aceea ca cercetătorul să aibă în mintea sa noţiunea de interdependenţă a sistemului nervos, sistemului endocrin şi sistemului efector în organismul întreg*, teoria echilibrului prin antagonism interstimulant.

Pentru interpretarea fenomenelor, noi avem nevoie să stabilim exact rolul fiecăruia din cele trei sisteme principale care compun organismul. Dar pentru analiza lor, sîntem nevoiţi uneori să lucrăm pe organe rupte de mecanismul regulator.

Pe stomacul izolat în baia de Tyrode, Ach are o acţiune excitatoare, în timp ce, după cum a arătat pe iepure colaboratorul nostru Ş. Fotino, Ach injectată intravenos produce o inhibiţie, fenomen ce este cu siguranţă secundar. Dacă am lucra numai pe organismul întreg, am conchide greşit că Ach şi prin urmare parasimpaticul sînt inhibitori. In cercetările noastre pe organul terminal trebuie să ţinem seamă, în efectele produse de ioni, mediatori chimici şi medicamente, de acţiunea lor pe celula efectoare, pe interoceptori, pe terminaţiile nervilor centrifugi şi pe sistemul intra-mural. Pentru a elucida acest mecanism complex de acţiune sîntem nevoiţi să lucrăm pe organul izolat, pe interoceptori

prin metoda acad. B î k o v şi să căutăm prin metode farmacodinamice să diferenţiem ce aparţine propriu zis acţiunii pe celula efectoare.

In cercetarea pe organele endocrine noi avem două metode puse la punct: metoda adrenalino-secreţiei expusă mai înainte şi metoda mecanismului hipofizo - utero - ovarian (care stă sub dependenţa centrilor superiori).

Credem că pe viitor vom putea cerceta şi pe tiroidă şi ţesutul endocrin pancreatic.

Pentru studiul scoarţei cerebrale metoda electro-encefalografică şi metoda reflexelor condiţionate sînt cele mai bune metode.

Dar, în efectele produse de un reflex condiţionat sau necondiţionat noi trebuie să diferenţiem ce aparţine scoarţei cerebrale, sistemului endocrin şi ţesutului efector al organelor terminale pe care înscriem rezultatele. Şi pentru aceasta ne servim de indicaţiile date de acţiunea diferitelor medicamente pe cele trei sisteme.

Metoda decorticării a dat loc la mari discuţii. Faţă de metoda reflexelor condiţionate şi de metoda electroencefalografică studiate prin procedee de farmacodinamie nespecifică, metoda decorticării este mult inferioară. Noi credem că este mult mai fiziologic pentru a studia fenomenele să întrebuinţăm medicamente care s-au arătat prin metodele de farmacodinamie nespecifică frenatoare sau excitatoare ale centrilor superiori.

Avem la dispoziţie, aşa dar, metode pentru a studia mecanismul cortico-endocrino-efector şi a putea interpreta toate cercetările în ansamblul organismului întreg. Concomitent cu mecanismul cortico-endocrino-efector vom cerceta mecanismul echilibrant prin forţe antagoniste, înţelegînd antagonismul astfel cum am expus chestiunea într-un capitol dela începutul lucrării de faţă (antagonism interstimulant, iar nu antagonism aderent).

Studiul celor două mecanisme este indispensabil în fiziologie, patologie, farmacodinamie şi terapeutică, legînd între ele cercetările în acest domeniu şi anume legînd patologia de fiziologie, farmacodinamia de fiziologie şi terapeutica de o farmacodinamie fiziologică. Putem afirma că farmacodinamia curentă nu are o bază fiziologică, deoarece ea nu studiază influenţa medicamentelor asupra acţiunii factorilor naturali. Noi considerăm farmacodinamia nespecifică ca o nouă orientare a farmacodinamiei, bazată pe fiziologie şi utilă atît cercetărilor de fiziologie, cît şi celor de patologie şi terapeutică.

Cercetările de fiziologie umană normală şi patologică au mult de cîştigat prin întrebuinţarea metodelor de farmacodinamie nespecifică.

Trebuie în cercetările noastre terapeutice să ţinem seamă de două principii foarte importante asupra cărora am insistat în mai multe rînduri în publicaţiile noastre anterioare:

a) rezultatele obţinute în acţiunea medicamentelor pe animale nu pot fi transpuse întocmai la om;

b) acţiunea medicamentelor pe organismul patologic nu este aceiaşi ca acţiunea lor pe organismul normal; or, ceea ce urmărim noi în terapeutică este de a acţiona la om asupra sindromelor patologice.

Se impune aşadar ca, pe baza primelor indicaţii date de farmacodinamia experiementală pe animale să procedăm la cercetări de farmacodinamie umană normală şi patologică, dar bine înţeles *numai în limita în care putem întreprinde aceste cercetări fără a face să sufere bolnavul şi numai în interesul lui.* Trebuie de altă parte, ca în terapeutică să nu ne limităm cum se face deobicei la înscrierea rezultatelor tratamentului şi să cercetăm cu toate metodele clinice, astăzi foarte numeroase, mecanismul de acţiune al medicamentelor.

Va fi desigur foarte interesant de studiat acţiunea medicamentelor pe boli provocate experimental la animal, fără însă a ne putea închipui că noi putem transpune întocmai rezultatele cercetărilor noastre de terapie experimentală la terapia umană.

Fără a putea aplica întocmai rezultatele cercetărilor noastre experimentale la om, acestea ne dau indicaţii preţioase pentru a studia fiziologia şi farmacodinamia normală şi patologică pe bolnavi.

Vom da cîteva exemple.

Dozele active de atropină sulfurică sînt foarte diferite la fiecare specie de animal. Putem considera omul ca cel mai sensibil deoarece cu 1,5 mg de sulfat de atropină injectată în venă se împiedică complet acţiunea Ach la omul normal. Este nevoie, pentru a obţine acelaşi rezultat pe un cîine de 10 kg, de 2,3 sau mai multe centigrame de sulfat de atropină, iar un şoarece alb de 20 g suportă pînă la 2 cg de sulfat de atropină.

În cercetările noastre experimentale trebuie aşadar să ţinem socoteală nu numai de doza pe kg, destul de variabilă dealtfel, dar şi de speţa de animal pe care lucrăm şi în orice caz să nu aplicăm aceste doze la om.

Dar, de altă parte, după ce am stabilit doza de medicament pentru fiecare speţă de animal trebuie să cercetăm dacă acţiunea medicamentului întrebuinţat este aceeaşi. Pentru atropină găsim uşor acţiunea parasimpatofrenatoare, iar pentru a distinge acţiunea dozelor mici a căror acţiune predominentă este anti-acetilcolinolitică (acţiunea favorizantă faţă de Ach), de acţiunea dozelor mari a căror acţiune predominentă este parasimpatofrenatoare (acţiune împiedicătoare faţă de Ach) studiul acţiunii atropinei pe om este cel mai indicat, cu atît mai mult cu cât, în dozele întrebuinţate, atropina nu este nocivă. Pe om am putut stabili această diferenţă şi rezultatele obţinute ne-au condus la deducţii practice diagnostice şi terapeutice de cea mai mare importanţă (proba atropinei

şi ortostatismului, metoda hipoamfotonică cu atropină, asocierea atropinei în tratamentul digitalic etc).

Deşi în cercetarea experimentală am lucrat pe organismul normal, rezultatele obţinute pe unele organe ne-au condus la deducţii importante terapeutice la bolnavi. Am arătat de exemplu că pe fibra longitudinală a ileonului terminal de cobai, pe uterul virgin de cobai şi de iepure etc., raportul interreacţional (RIR) este foarte ridicat, ceea ce face ca punctul neutru care desparte acţiunea dozelor mici de dozele mari, să fie (pe schemă) foarte deplasat spre dreapta. Pe cînd pe ileonul mijlociu atropina împiedică acţiunea Ach în doze foarte mici, este nevoie de doze foarte mari pentru a obţine acelaşi rezultat pe aceste organe.

Ne-am folosit de aceste rezultate experimentale în explicarea acţiunii atropinei în organismul uman în stările patologice. Factorii patogeni cronici cresc deseori local RIR şi efectele pe care le-am constatat cu aptropină au putut fi interpretate de noi după cercetările experimentale pe organele menţionate mai sus care au în mod normal un RIR ridicat.

Astfel am explicat faptul constatat deseori la astmatici care prezintă un RIR al musculaturii bronşice foarte ridicat, că atropina accentuează accesul de astm (prin bronhoconstricţie) în loc să-l facă să dispară. Este vorba de o deplasare spre dreapta a punctului neutru în acţiunea atropinei, care face ca o doză de atropină care normal se găseşte la dreapta punctului neutru (împiedică acţiunea Ach) să se găsească la stînga acestui punct şi să favorizeze acţiunea Ach.

În acţiunea Adr am constatat un fenomen similar. Prin faptul creşterii RIR la organele de cobai şi iepure menţionate mai sus este nevoie de o doză foarte mare de Adr pentru a inhiba intestinul. În timp ce 2—3 g de adrenalină inhibă ileonul mijlociu de cobai, este nevoie de 2—3 mg şi mai mult pentru a inhiba fibra longitudinală a ileonului terminal. Este vorba de o creştere enormă a RIR în care R+ este RP-mim-Ach şi R— este RS-mim-Sy.

Ne-am servit de această constatare experimentală pentru a explica acţiunea Adr în doză terapeutică în astm şi în alte accidente parafilactice, în care găsim o stare de hiperconcentraţie colinică, din care cauză în acţiunea Adr punctul izomimetic (IM) este deplasat mult spre dreapta. De aceea, o doză care normal este bronhodilatatoare şi hipertensivă, devine bronhoconstrictoare şi hipotensivă, accentuînd astfel fenomenele parafilactice. Ne-am servit de această constatare pentru a recomanda întrebuinţarea Adr, numai după ce am împiedicat acţiunea Ach prin atropină.

Cercetările noastre experimentale asupra acţiunii medicamentelor digitalice (MD), care ne-au arătat acţiunea nespecifică a acestor medicamente, ne-au servit foarte mult în terapeutica leziunilor miocardice şi în general ale aparatului circulator. Faptul de a fi constatat că MD favorizează pe toate organele

mai mult factorii naturali excitatori decît cei inhibitori (cu excepția sistemului embrionar al inimii, pe care MD favorizează mai mult factorii inhibitori) ne-a condus să explicăm mecanismul a o serie de fenomene patologice la cardiaci, să asociem după caz atropina, cafeina sau chinina sau ezerina la tratamentul digitalic, a adăuga atropina la strofantină pentru a împiedica accidentele mortale etc.

Am putea da numeroase alte exemple care arată că, deşi nu putem aplica rezultatele cercetărilor experimentale pe animale la omul normal şi cu atît mai puțin la organismul bolnav, este o necesitate absolută să legăm cercetarea clinică de cercetarea experimentală pe animale, fără de care nici un progres nu se poate realiza în patologie şi nici în terapeutică.

Академик Д. ДАНИЕЛОПОЛУ

ВОПРОСЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Том I

ОСНОВЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Кортико-эндокринно-эффекторный механизм и механизм взаимно стимулирующегося антагонизма в неспецифической фармакодинамике и неспецифической терапии

(КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ)

А. *Принципы неспецифической фармакодинамики. Кортико-эндокринно-эффекторный механизм и механизм взаимно стимулирующегося антагонизма при действии лекарств и физических агентов*

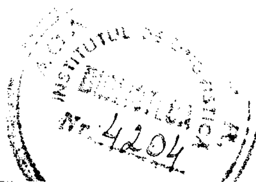
Исследования по фармакодинамике, произведенные на людях, а также экспериментальные исследования, произведенные автором между 1911—1931 годами, позволили ему создать гипотезу, соответственно которой некоторые лекарства действуют влияя на естественные факторы. Автор проверил эту гипотезу путем многочисленных исследований и в 1924 году дал новое направление фармакодинамике; эту отрасль он предлагает назвать *неспецифической фармакодинамикой*. Основными принципами неспецифической фармакодинамики являются следующие два принципа.

1. Многие лекарства и физические агенты обладают двумя действиями: неспецифическим действием, которое осуществляется посредством влияния на действие естественных факторов (химические медиаторы, ионы, витамины, гормоны, ферменты и т. д.) и которое может быть одинаково для весьма различных лекарств и физических агентов, и собственным, или специфическим действием, которое вообще бывает свойственно каждому лекарству.

2. Лекарства, вводимые в организм, действуют на нервную систему, эндокринную систему и эффекторную систему рабочих органов. Эти три действия находятся в взаимной зависимости.

Несмотря на большое число исследований, проведенных автором и его сотрудниками в течение последних десяти лет, он считает эту книгу введением к учению о неспецифической фармакодинамике. В первом выпуске автор объясняет лишь принципы этого нового направления фармакодинамики и дает несколько примеров, которые резюмируют предыдущие издания. В следующих выпусках будут опубликованы подробно все исследования, проведенные автором и его сотрудниками на каждом лекарстве в сопровождении многочисленных графических данных.

Автор различает нормальную неспецифическую фармакодинамику и патологическую неспецифическую фармакодинамику. Первая изучает действие лекарств и физических агентов на нормальный организм, вторая — то же действие на патологический организм. *Неспецифическая терапия* основывается на принципах



неспецифической фармакодинамики. Она содержит: активирующую терапию, или эрготерапию, френаторную терапию, или френотерапию и смешанную терапию.

И. П. Павлов показал, что организм функционирует как единое целое и находится под координирующим действием коры головного мозга, которая ставит его в связь с внешней средой.

Автор излагает вкратце свою теорию равновесия функций организма (обоснованную тремя основными законами, регулирующими равновесие функций организма, и анатомо-физиологической схемой механизма регуляции функций организма, установленными автором в 1928 году).

Равновесие поддерживается благодаря двум взаимно стимулирующимся антагонистическим силам (взаимно стимулирующийся антагонизм), из которых одна преобладает над другой, или посредством схожего механизма. Исследования по физиологии, патологии, фармакодинамике и терапевтике следует предпринимать на основании этих трех основных законов равновесия и анатомо-физиологической схемы. Во всех вышеуказанных областях нужно изучать кортико-эндокринно-эффекторный механизм, то есть взаимную связь нервной, эндокринной и эффекторной систем и механизм взаимно стимулирующегося антагонизма, который поддерживает равновесие функций организма. Эти два механизма нужно изучать вместе.

Б. *Различные процессы, происходящие в эффекторной клетке рабочего органа, в нервной и эндокринной клетке*

1. *Недостаточность способов изучения*

Пользуясь механическими явлениями со стороны мышечного волокна, можно оценивать результаты лишь по степени укорочения или расслабления органа. Но эти два эффекта могут соответствовать большому числу процессов (сокращению, расслаблению, контрактуре, параличу). Нужно различать эти явления, имея в виду условия, при которых они происходят.

2. *Нормальные явления*

а) *Эффекторная клетка (мышечное волокно)*. Автор описал: парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к ацетилхолину, симпатикомиметическую реактивность по отношению к симпатину, парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к иону К и реактивность по отношению к гистамину.

Каждый рабочий орган обладает двумя положительными реактивностями и двумя отрицательными. Автор называет интерреактивным отношением отношение между положительными и отрицательными реактивностями. В эффекторной клетке происходят следующие нормальные явления: явление возбуждения, вызывающее сокращение, и явление торможения, вызывающее расслабление. Оба эти явления активны: возбуждение является результатом ответной реакции положительной реактивности на действие возбуждающего фактора, а торможение является результатом ответной реакции отрицательной реактивности на действие тормозящего фактора.

б) *Нервная и хромаффиновая клетки*. Эти клетки обладают положительной реактивностью, которая отвечает на явление возбуждения.

3. *Патологические явления*

а) Эффекторное волокно

α) *Патологические явления первой степени, вызываемые несинергетическим действием лекарств и физиологических агентов.*

Такими являются: феномен *френации* возбуждения, вызывающий расслабление, феномен *френации* торможения, вызывающий сокращение, и феномен активизации, который всегда двойной с преобладанием. Эти явления протекают вообще в одном направлении. Явления френации препятствуют действию одного из антагонистических факторов, оставляя нетронутым действие другого. Явления активизации благоприятствуют действию обоих антагонистических факторов, но всегда в большей мере одному из них. Они вызывают нарушение равновесия антагонизма. Они бывают всегда обратимы, проходят быстро и не сопровождаются никогда парадоксальными или уравнительными явлениями.

Эти явления, которые автору удалось вызвать лекарствами или физическими агентами, наблюдаются также в патологии. Например: френация по отношению к ацетилхолину в течение лихорадочных состояний.

β) *Патологические явления второй степени, вызываемые специфическим действием лекарств.*

До сих пор автору удалось найти лишь явление истощения (прямое параличное истощение, запредельное истощение при сведении и запредельное истощение при параличе). Полная ареактивность клетки по отношению к естественным возбуждающим и тормозящим факторам и по отношению к посторонним веществам, например $BaCl_2$. Этому состоянию предшествуют различные явления: явления уравнения, парадоксальное явление степени, парадоксальное явление направления эффекта, парадоксальное синергетическое явление направлений эффекта.

Все эти явления относятся к группе явлений, описанных Введенским на нерве. Они встречаются в патологии. Автор объясняет конец астматического и эпилептического приступа и т. д. явлением запредельного истощения рефлекторной дуги, проводящей рефлекторный порочный круг (описанный автором), а также эффекторных клеток. Он объясняет конец приступа перемежающейся хромоты запредельным истощением рефлекторной дуги, проводящей рефлекторный порочный круг с контрактурой мышцы. В патологии происходят, вероятно, явления типа Введенского.

γ) *Патологические явления третьей степени.*

Полная и необратимая ареактивность клетки. Смерть клетки.

б) Нейрон. Явление активизации по отношению к ацетилхолину, вызываемое дигиталисом, стрихнином, кардиазолом; явление френации по отношению к ацетилхолину, вызываемое снотворными, явление запредельного истощения, последовательное чрезмерному возбуждению, вызванному например кардиазолом.

в) Хромаффиновая клетка. Такие же реакции как на нейроне. Автору удалось получить парадоксальные и уравнительные явления.

В. *Схема анатомо-физиологического механизма регуляции функций организма. Теория равновесия функций организма*

1. Функции организма уравновешиваются благодаря двум механизмам: механизм взаимно стимулирующегося антагонизма и кортико-эндокринно-эффекторный механизм (циркулярный амфотропный). Оба механизма взаимно зависимы, кортико-эндокринно-эффекторный механизм координирует механизм взаимно стимулирующегося антагонизма, а последний поддерживает тонус кортико-эндокринно-эффекторного механизма.

Антагонистический взаимно стимулирующийся антагонзим подчиняется следующим трем основным законам, которые регулируют функции организма: закон амфомеханизма (амфомиметизм, амфотропизм, амфофренация, антагонистическая взаимность между эндокринными железами), закон преобладаний (правило малых и больших доз и правило интерреактивного отношения) и закон циркулярного механизма.

Кортико-эндокринно-эффекторный механизм подчиняется правилу взаимной зависимости этих трех систем, правилу преобладания одной системы над другой и правилу синергизма и антагонизма.

2. Автор вкратце излагает свое понимание и схему механизма регуляции функций организма, установленную в 1928 году (см. рис. 1 и 2).

Он предложил две классификации способных сокращаться рабочих органов.

Первая классификация

а) Органы, возбуждаемые ацетилхолином и тормозимые симпатином, например мышечная ткань бронхов, пищеварительного тракта, желчных путей, венечных сосудов и произвольная мускулатура.

б) Органы, возбуждаемые симпатином и тормозимые ацетилхолином: сердечная мышца, сосуды общего кровообращения.

в) Органы, возбуждаемые ацетилхолином и симпатином, например: мигательная перепонка кошки и гладкие мышечные волокна селезенки.

Вторая классификация

а) Органы, возбуждаемые парасимпатическим нервом и тормозимые симпатическим нервом, например: гладкая мускулатура бронхов, пищеварительного тракта (за исключением продольного волокна конечной подвздошной кишки морской свинки), мочевых путей, желчных путей, венечных сосудов, беременная матка морской свинки и произвольная мускулатура.

б) Органы, возбуждаемые симпатическим нервом и тормозимые парасимпатическим нервом: сердечная мышца и сосуды общего кровообращения.

в) Органы, возбуждаемые в то же время симпатическим нервом и парасимпатическим нервом, например продольное волокно конечной подвздошной кишки морской свинки, семенные пузырьки, девственная матка морской свинки и крольчихи, мускулатура воротной вены.

г) Органы, возбуждаемые исключительно симпатическим отделом, например, мигательная перепонка кошки и гладкая мускулатура селезенки.

К этой классификации относятся лишь мышечные органы. Экзокринны. железы возбуждаются симпатическим нервом и парасимпатическим нервом (полуe чаются качественно различные выделения).

Главными естественными стимуляторами эндокринных желез и нейронов являются ацетилхолин и ион К.

Автор описывает несколько реактивностей для мышечного рабочего органа: *а)* парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к ацетилхолину; *б)* симпатикомиметическую реактивность по отношению к симпатину; *в)* парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к иону К и *г)* симпатикомиметическую реактивность по отношению к иону Са. Он описывает также отдельную реактивность по отношению к гистамину.

Гормоны и витамины поддерживают реактивность рабочих органов и нервной ткани.

Способность целого организма реагировать на различные факторы называется общей реактивностью. В норме все три системы (нервная, эндокринная и эффекторная) реагируют на действие естественных и внешних факторов. Патогенные факторы приводят в действие реактивность целого организма. Действие лекарств и физических агентов следует тому же правилу.

Г. *Антагонизм и синергизм в свете теории Даниелополу равновесия функций организма*

Этимологический и общепринятый смысл термина синергизм означает действие двух факторов в том же направлении, а антагонизм — действие двух факторов в противоположном направлении. Вышеуказанные три основных закона, регулирующих функции организма, установленные Даниелополу в 1928 году, и явления амфомиметизма, амфофренации и амфотропизма, описанные им и находящиеся в основе теории равновесия функций организма, показывают, что в организме нужно понимать антагонизм не в общепринятом, а совсем ином смысле. Авторы, исследования которых предшествовали исследованиям Даниелополу, рассматривают антагонизм между функцией симпатического отдела и парасимпатического отдела в этиологическом смысле, то есть в смысле борьбы двух сил, которые стремятся уничтожить друг друга. Это чистый, или настоящий антагонизм. Даниелополу утверждает, что в действии симпатического отдела и парасимпатического отдела не существует настоящего, или чистого антагонизма, и что он описал взаимно стимулирующийся антагонизм.

До исследований Даниелополу считалось, что функции симпатического отдела и парасимпатического отдела являются независимыми одна от другой. Например, мышечное волокно сосуда: симпатический нерв укорачивает это волокно, а парасимпатический нерв удлиняет; следовательно речь идет об явлении настоящего антагонизма, о борьбе двух сил, действующих в противоположном направлении и стремящихся уничтожить друг друга.

Даниелополу доказал в 1940 году наличие явления взаимной стимуляции симпатической и парасимпатической функций. Симпатин вызывает освобождение ацетилхолина, а ацетилхолин — симпатина. Следовательно возбуждающая сила вызывает тормозящую силу (которая ограничивает явление возбуждения), а тормозящая сила вызывает возбуждающую силу (которая ограничивает явление торможения).

При взаимно стимулирующемся антагонизме наряду с борьбой двух противоположных сил существует явление взаимности, причем каждая из сил вызывает антагонистическую силу и ограничивает таким образом интенсивность своего действия.

Настоящий антагонизм содержит только понятие соперничества, в то время как взаимно стимулирующийся антагонизм содержит и понятие взаимности.

При взаимно стимулирующемся антагонизме борьба двух сил уравновешена взаимной активизацией этих двух сил. Взаимно стимулирующийся антагонизм есть антагонизм с преобладанием, весьма различающийся от настоящего антагонизма. Настоящий антагонизм вызывает нарушение равновесия, в то время как взаимно стимулирующийся антагонизм создает равновесие. Настоящий антагонизм не может никогда превратиться в синергизм, в то время как взаимно стимулирующийся антагонизм превращается в синергизм. В организме не существует никогда настоящего антагонизма: все явления антагонизма бывают взаимно стимулирующимися. Взаимно стимулирующийся антагонизм никогда не превращается в организме в настоящий антагонизм.

Автор приводит многочисленные доказательства в подтверждение своего понимания взаимно стимулирующегося антагонизма. Он излагает механизм амфомиметизма, амфофренации, амфотропизма, антагонистической взаимности эндокринных желез, явления, описанные автором, которых нельзя объяснить при помощи настоящего антагонизма. Напротив, их объяснение является возможным при помощи взаимно стимулирующегося антагонизма, описанного Д. Даниелополу.

Д. *Подробности в связи с принципами неспецифической фармакодинамики. Неспецифическая терапия*

1. Неспецифическое действие развивается:

а) увеличивая или уменьшая некоторые реактивности клетки рабочего органа и благоприятствуя или препятствуя таким образом действию естественных факторов;

б) увеличивая или уменьшая реактивность нейронов или эндокринных клеток по отношению к естественным факторам и их влиянию;

в) инактивируя ферменты (холинэстераза и адреналинокисляющие факторы) и благоприятствуя таким образом действию ацетилхолина и симпатина;

г) вызывая выделение химических медиаторов (например, как при ацетилхолиэргическом действии антигенов).

2. На рабочем органе лекарства влияют сразу на несколько естественных вегетативных факторов и получаемый эффект является результатом преобладания действия.

3. Получаемые на рабочем органе эффекты зависят от дозы и интерреактивного отношения.

4. Специфическое действие очевидно в особенности при больших (токсических) дозах, при которых органы становятся нечувствительными к естественным факторам.

5. Под лекарствами нужно понимать большое количество веществ. Автор включает сюда и антигены, обладающие также специфическим и неспецифическим действием.

Эффекты, производимые лекарствами и физическими агентами, оказывают влияние на кортико-эндокринно-эффекторный механизм и механизм взаимно

стимулирующегося антагонизма. Автор описывает синергетический кортико-эндокринно-эффекторный механизм в случаях, в которых действия на нервные центры, эндокринные железы и эффекторные ткани имеют одно и то же направление, и антагонистический кортико-эндокринно-эффекторный механизм в случаях, в которых эти действия бывают противоположны. Например, действие ацетилхолина, дигиталиса и атропина. Речь идет о действии этих лекарств при их введении в кровообращение. Затем автор изучает действие лекарств на эти три ткани при местном применении, действие, которое осуществляется посредством путей, соединяющих эти три системы.

Автор разделяет лекарства на следующие группы: активирующие, френаторные и в то же время активирующие и френаторные. Активирующими лекарствами являются: активирующие возбуждающие лекарства и активирующие тормозящие лекарства.

Автор различает в френаторном действии лекарств симпатикофренаторное действие по отношению к адреналину и симпатину. Симпатикофренаторное действие по отношению к иону Са, парасимпатикофренаторное действие по отношению к ацетилхолину, парасимпатикофренаторное действие по отношению к иону К и гистаминофренаторное действие.

В эрготерапии употребляются активирующие лекарства, в френотерапии — френаторные лекарства. Автор описывает еще смешанную — активирующую и френаторную — терапию.

Е. *Явления синергизма и антагонизма в классической фармакодинамике*

Установка фармакодинамики по отношению к явлениям синергизма и антагонизма ошибочна. Неспецифическая фармакодинамика доказывает, что два лекарства, которые считаются синергетическими, могут при известных условиях превратиться в антагонистические, в зависимости от доз, тканей и т. д., а два лекарства, считающиеся антагонистическими, могут при известных условиях становиться синергетическими. Приводятся случаи антагонизма и синергизма между кофеином и хинином, между дигиталисом и кофеином и между дигиталисом и хинином.

Антагонизм двух лекарств обусловлен в сущности влиянием этих лекарств на взаимно стимулирующийся антагонизм. В организме не существует настоящего антагонизма.

Автор утверждает, что в одно и то же время нужно иметь в виду антагонистический и синергетический кортико-эндокринно-эффекторный механизмы одного лекарства в соотношении с антагонизмом и синергизмом двух лекарств.

Автор описывает лекарства, которые являются в то же время активирующими и френаторными, принадлежащие нескольким категориям.

а) Существуют лекарства, которые понижают реактивность рабочего органа по отношению к ацетилхолину и следовательно препятствуют действию ацетилхолина, но которые в то же время инактивируют холинэстеразу, благоприятствуя таким образом действию ацетилхолина. Эффект зависит от преобладания одного действия над другим. Поэтому малые дозы атропина способствуют действию ацетилхолина, а большие дозы препятствуют этому действию.

б) Произвольная мускулатура отличается в некоторой мере от вегетативных мышц. Есть лекарства, которые препятствуют действию ацетилхолина на вегетативных мышцах и способствуют его действию на произвольной мускулатуре.

в) На произвольной мускулатуре атропин препятствует действию ацетилхолина и, напротив, способствует действию иона К.

Ж. Неспецифическая фармакодинамика некоторых лекарств

1. *Дигиталисовые лекарства.* Автор доказал, что не все лекарства, действия которых принято считать дигиталисовыми, обладают этим действием. Из числа лекарств, называемых дигиталисовыми, исследованных автором, лишь дигиталис, строфантин и морозник заслуживают названия дигиталисовых лекарств, горицвет, майский ландыш, периплоцин, метиловый фиолетовый, кристаллический фиолетовый вератрин, соли бария не заслуживают этого названия. Однако автор указывает, что есть лекарства, считаемые дигиталисовыми, действие которых он еще не исследовал, и что, вероятно, многие из этих лекарств могут относиться к группе дигиталисовых.

Автор предлагает следующее определение для дигиталисовых лекарств.

Дигиталисовыми лекарствами являются вещества, которые в терапевтической дозе обладают свойством образовывать с протоплазмой всех клеток (рабочих органов, нейронов, эндокринных клеток) прочное соединение (однако обратимое при терапевтических дозах), явление, которое (при терапевтических дозах) способствует на клетке действию всех естественных факторов, в особенности возбуждающих, за исключением эмбриональной системы сердца, где они более способствуют действию тормозящих факторов, благодаря которому на сердце эти лекарства (в терапевтических дозах) имеют отрицательное хроно-дромотропное и положительное батмо-тоно-инотропное действие; это явление также способствует действию возбуждающих факторов на эндокринную и нервную клетку.

Это определение дано для терапевтических доз. Малые дозы (ниже терапевтических) дигиталисовых лекарств оказывают противоположное действие. Токсические дозы вызывают необратимые эффекты (специфическое действие), препятствующие вообще любому действию естественных факторов.

Активирующие эффекты дигиталисовых лекарств на эффекторной клетке рабочего органа являются результатом увеличения как положительной, так и отрицательной реактивности с преобладанием первой, за исключением эмбриональной системы сердца, где преобладает отрицательная реактивность; в то же время они обязаны инактивирующему действию дигиталисовых лекарств по отношению к холинэстеразе и адреналинокисляющим факторам. На нервной и эндокринной клетке активирующие эффекты дигиталисовых лекарств обусловлены увеличением реактивности этих клеток по отношению к их естественным стимуляторам (ацетилхолин, К и т. д.) и инактивирующим действием на холинэстеразу.

Автор дает ряд потребностей в связи с неспецифическим действием дигиталисовых лекарств (см. предыдущие издания и румынский текст настоящего труда). Он доказывает почему нельзя считать дигиталисовыми лекарствами: горицвет, майский ландыш, периплоцин, метиловый фиолетовый, кристаллический фиолетовый, вератрин и соли бария. Эти лекарства не соответствуют определению автора.

2. *Эзерин.* Исследования автора, начатые в 1921 году и развитые в последние годы, показывают, что действие эзерина комплексно.

Неспецифическое действие: а) эзерин способствует действию ацетилхолина, повышая парасимпатикомиметическую реактивность клетки по отношению к

ацетилхолину и инактивируя холинэстеразу; *б)* он способствует действию симпатина, повышая симпатикомиметическую реактивность клетки и инактивируя адреналинокислящие факторы; он способствует также действию ионов К и Са.

Специфическое действие: контрактура сердца, паралич кишечника.

3. *Хлористый тетраэтиламмоний (этамон)*. Этамон оказывает благоприятствующее действие по отношению к ацетилхолину на рабочем органе и на адреналиновыделение по отношению к ацетилхолину и иону К. Специфическое действие очень токсическое.

4. *Витамины*. Соответственно пониманию автора витамины и гормоны обладают, кроме своего специфического действия, различного для каждого витамина или гормона, также неспецифическим действием, которое развивается влияя на действие естественных факторов, регулирующих функции организма. Автор доказывает, что витамин С и Н' увеличивают чрезмерно на рабочем органе как положительные, так и отрицательные реактивности, но главным образом первые. При малой дозе преобладание бывает противоположное. Витамин С инактивирует не только адреналинокисляющие факторы (благоприятствуя таким образом действию симпатина), но и холинэстеразу (благоприятствуя и действию ацетилхолина). В настоящее время разрабатываются исследования витамина Н' в связи с этим действием.

Некоторые исследования автора позволили ему предположить, что эти два витамина благоприятствуют также действию естественных стимулирующих факторов на уровне эндокринной и нервной клеток.

Эти два витамина являются активирующими возбуждающими веществами.

5. *Этиловый алкоголь*. Благодаря своему неспецифическому действию алкоголь до известной дозы является активирующим веществом. От известной дозы начинает проявляться его специфическое действие, которое препятствует действию естественных факторов.

6. *Антигены*. При введении в организм любой антиген вызывает выделение ацетилхолина: ацетилхолинэргическое действие.

7. *Иохимбин, эрготамин, 883* F, *933* F. Все эти вещества являются симпатикофренаторными по отношению к адреналину. Применяя иохимбин, автор получил также симпатикофренаторное действие по отношению к иону Са. Весьма интересно то, что все вышеуказанные вещества не имеют никакого симпатикофренаторного действия по отношению к адреналину на сердечной мышце, в то время как иохимбин (и, без сомнения, 883 F, 933 F, а также эрготамин) препятствует действию иона Са и на сердечной мышце.

8. *Хинин*. Симпатикофренаторное действие по отношению к иону Са.

9. *Гиосциамин и скополамин*. Парасимпатикофренаторное действие по отношению к ацетилхолину.

10. *Пирамидон, кофеин, атебрин 2339* R-P, *3277* R-P, *антистин*. Парасимпатикофренаторное действие по отношению к ацетилхолину и иону К и гистаминофренаторное действие. При помощи антистина автору удалось получить, даже при весьма больших дозах, исключительно гистаминофренаторное действие, а сверх этих доз гистаминофренаторное действие и парасимпатикофренаторное действие по отношению к ацетилхолину и иону К.

11. *Кокаин, тутокаин, пантокаин и новокаин*. Парасимпатикофренаторное действие по отношению к ацетилхолину и иону К и гистаминофренаторное действие.

12. *β-ионон и цитрал.* Сильное гистаминофренаторное действие, более слабое парасимпатикофренаторное действие по отношению к ацетилхолину и еще более слабое парасимпатикофренаторное действие по отношению к иону K.

13. *Гипертонические растворы* Na Cl *и глюкоза.* Парасимпатикофренаторное действие по отношению к ацетилхолину, менее интенсивное по отношению к иону K и гистамину.

14. *Люминал.* Парасимпатикофренаторное действие по отношению к ацетилхолину не препятствует действию гистамина.

15. *Атропин.* Автор доказал, что на всех рабочих органах это вещество оказывает парасимпатикофренаторное действие, препятствуя таким образом действию ацетилхолина, и в то же время инактивирующее действие по отношению холинэстеразе, способствуя последним действию ацетилхолина (антиацетилхолинолитическое действие). Малые дозы способствуют действию ацетилхолина (потому что второе действие преобладает над первым); большие дозы препятствуют действию ацетилхолина (потому что первое действие преобладает над вторым).

Автор доказал, что на вегетативной мышце атропин не оказывает никакого действия по отношению к иону K, в то время как на произвольной мышце он благоприятствует действию последнего.

16. *Снотворные.* Люминал препятствует действию естественных факторов на нейрон и эндокринную клетку. Он препятствует действию ацетилхолина на рабочем органе (подвздошной кишке, матке). Своим специфическим действием люминал вызывает паралич органа, и последний становится нечувствительным к действию любого естественного раздражителя (ацетилхолин, K, гистамин) и даже постороннего раздражителя ($BaCl_2$). Люминал понижает реактивность хромаффиновой клетки по отношению к ацетилхолину.

Хлорал своим неспецифическим действием способствует на рабочем органе действию возбуждающих естественных факторов, а специфическим действием он вызывает вначале контрактуру, а затем паралич органа. Он не понижает реактивности хромаффиновой клетки.

Преимущество хлорала состоит в том, что он проявляет снотворное действие при такой дозе, которая не затрагивает функций эндокринной ткани и рабочего органа. Автор рекомендует применение этого вещества в тех опытах, где следует доказать чисто нервную природу какого-нибудь явления.

17. *Гистамин.* Автор не считает гистамин химическим медиатором. В норме гистамин вместе с другими метаболитами является естественным стимулятором чувствительных окончаний в тканях. В то же время гистамин является сосудорасширяющим веществом. Гистамин не принимает местного участия в механизме уравновешивания организма, но рефлекторным путем он оказывает регулирующее действие, стимулируя чувствительные тканевые окончания.

Антидромное возбуждение чувствительного нерва вызывает на уровне чувствительных окончаний выделение гистамина. Однако речь идет о ненормальном явлении. При ненормальных состояниях гиперконцентрация гистамина приводит в действие порочный рефлекторный круг, описанный автором в 1924 году (грудная жаба, артерииты, гипертоническая болезнь, язва желудка, астма и т. д.). Описанные автором интранейрональные и интернейрональные антидромные явления вызваны освобождением гистамина на уровне окончания чувствительного волокна. При гиперконцентрации, гистамин возбуждает почти все органы, воз-

буждаемые ацетилхолином, и оказывает тормозящее действие почти на все органы, тормозимые ацетилхолином. Однако есть исключения.

Собственное действие гистамина всегда бывает возбуждающим, однако оно вызывает вмешательство другого фактора, который автор называет антигистаминовым фактором и который является антагонистическим. Возбуждающий или тормозящий эффект гистамина зависит от преобладания собственного действия гистамина или антигистаминового фактора.

3. *Применение неспецифической фармакодинамики к исследованиям по физиологии*

Принципы неспецифической фармакодинамики оказывают большую помощь в исследованиях по физиологии и экспериментальной медицине.

1. *Метод насыщения реактивностей.* Автор описал следующие реактивности рабочего органа: парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к ацетилхолину, парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к иону К, симпатикомиметическую реактивность по отношению к симпатину, симпатикомиметическую реактивность по отношению к иону Са и реактивность по отношению к гистамину.

Автор не изучал еще реактивность рабочего органа по отношению к колебаниям кислотно-щелочного равновесия.

При помощи френаторных веществ можно выключить по одной каждую из вышеуказанных реактивностей и затем изучать влияние каждого действующего фактора. Парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к ацетилхолину можно выключить, применяя атропин, скополамин или гиостиамин; симпатикомиметическую реактивность по отношению к симпатину — посредством 883 F, 933 F, эрготамина или иохимбина; симпатикомиметическую реактивность по отношению к иону К—посредством кофеина, атебрина и т. д. (однако эти вещества выключают также действие ацетилхолина и гистамина); симпатикомиметическую реактивность по отношению к иону Са — посредством хинина; реактивность по отношению к гистамину — посредством кофеина, пирамидона, 2339 R-P, 3227 R-P, антистина (однако эти вещества выключают также действие ацетилхолина и иона К). Антистин до известной дозы (довольно большой) выключает только реактивность по отношению к гистамину. Для того чтобы отличить ацетилхолиновое явление от гистаминового явления применяются вещества (как атропин, скополамин и гиосциамин), выключающие только парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к ацетилхолину и антистину, который до известной дозы выключает исключительно реактивность по отношению к гистамину (см. румынский текст).

2. *Метод активизации.* Для увеличения реактивности автор применяет строфантин, этиловый алкоголь, эзерин, витамин С, витамин H′ (активирующие вещества). Автор приводит примеры (см. румынский текстдля 3—10).
3. *Метод активизации и насыщения* (см. румынский текстдля 3—10).
4. *Кортикальный реактивирующий метод адреналиновыделения.*
5. *Кортикальный реактивирующий метод интерреактивного отношения рабочего органа.*
6. *Метод кортикального парафилактического шока.*
7. *Метод внутривенного парафилактического шока.*

8. *Метод судорожного порога ацетилхолина.*
9. *Внутриаортальный адреналиновыделяющий метод.*
10. *Кортико-эндокринно-маточный метод.*

И. *Лекарства и физические агенты, рассматриваемые как патогенные факторы*

Автор полагает, что следует считать патогенным любой фактор, вызывающий потерю нормального равновесия, регулирующего функции организма. Лекарства физические агенты вызывают также нарушение равновесия между функциями организма, и их применяют, для того чтобы вызвать нарушение равновесия, в направлении, противоположном тому, которое вызвали патогенные факторы с целью восстановить нормальное равновесие.

К. *Принципы патологической неспецифической фармакодинамики*

Часто патологические состояния рабочих органов являются результатом изменения интерреактивного отношения (см. предыдущие издания). Остры повреждения уменьшают, а хронические увеличивают интерреактивное отношениее На нервной и эндокринной клетках патогенные факторы изменяют в плюс или минус реактивность по отношению к естественным фактором. Изменения интерреактивного отношения рабочего органа изменяют реакцию данного органа на естественные факторы и следовательно его реактивность по отношению к лекарствам и физическим агентам, которые посредством неспецифического действия влияют на действие естественных факторов.

Л. *Применение неспецифической фармакодинамики к неспецифической терапии*

Автор называет *неспецифической терапией* лечение, обоснованное неспецифическим действием лекарств и физических агентов. Он указывает на достижения, осуществляемые терапией, если последняя основывается на неспецифическом действии лекарств и физических агентов.

Очень часто лекарства обладают весьма сложным действием, потому что они воздействуют сразу на большое количество факторов, а последние могут находиться в отношении антагонизма. В этих случаях терапия руководится преобладанием эффекта в одном или другом направлении. Автор указывает на три метода: *а)* активный антагонистический метод (пример: применение адреналина, ацетилхолиническое явление); *б)* метод пассивного антагонизма (пример: применение атропина, препятствующего действию ацетилхолина); *в)* метод активного и пассивного антагонизма (пример: применение адреналина после атропина при ацетилхолиническом явлении).

Автор описывает принципы эрготерапии, френотерапии и эрго-френотерапии.

1. *Применение адреналина в терапии*

Адреналин вызывает освобождение ацетилхолина. Применение адреналина в терапии при ацетилхолинических симптомокомплексах по методу активного антагонизма может вызвать эффекты, противоположные ожидаемым, потому что адреналин вызывает освобождение ацетилхолина. Применяемый по методу активного и пассивного антагонизма (адреналин после атропина, который препят-

ствует действию ацетилхолина), адреналин не представляет этого недостатка и может дать очень хорошие результаты.

2. Лечение астмы и других парафилактических заболеваний

1. *Метод активного антагонизма.* Адреналин вызывает освобождение ацетилхолина и этим самым может ухудшить парафилактический шок (астма и т. д.).

2. *Метод пассивного антагонизма (френотерапия).* Согласно концепции Даниелополу, парафилактический шок является результатом освобождения ацетилхолина: освобождение гистамина — вторичное явление. Атропин, гиосциамин, скополамин (парасимпатикофренаторное действие по отношению к ацетилхолину) предупреждают шок. С терапевтической точки зрения предпочтительно применять вещества, препятствующие в то же время действию ацетилхолина, иона К и гистамина (2339 R-P, 3277 R-P, пирамидона, теофилина, кофеина и т. д.) и присоединяет к этим лекарствам атропин (гиосциамин или скополамин).

3. *Метод активного и пассивного антагонизма (Даниелополу)*: адреналин после атропина, гиосциамина или скополамина.

4. *Метод десенсибилизации (Безредка).* Этот метод может вызвать опасный (даже смертельный) парафилактический шок.

5. *Метод неспецифической дехолинизации (Даниелополу).* Применение неспецифического антигена, который благодаря своему ацетилхолинэргическому действию медленно истощает ацетилхолиновый комплекс и дехолинизирует ткани. Пиретотерапия понижает содержание ацетилхолинового комплекса в тканях и их парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к ацетилхолину.

3. Предупредительное лечение первичного шока

Автор доказывает, что первичный шок является результатом ацетилхолинэргического действия постороннего белка (например терапевтической сыворотки), введенного внутривенно в большом количестве. Его можно предупредить, применяя атропин, кофеин и т. д., которые препятствуют действию ацетилхолина.

4. Лечение хронической сердечной недостаточности

Автор излагает свое понимание механизма происхождения хронической сердечной недостаточности — большое число порочных кругов (см. предыдущие издания о неспецифическом действии дигиталисовых лекарств). Он описывает различные виды действия дигиталисовых лекарств при хронической сердечной недостаточности.

1. ***Гармоническое действие.*** Гармоническое отношение между отрицательным хроно-дромотропным действием, которое удлиняет диастолу и облегчает кровоснабжение сердечной мышцы, и положительным батмо-тоно-инотропным действием, которое усиливает ритм. Дигиталисовые лекарства обладают прямым положительным батмо-тонотропным действием и косвенным отрицательным батмотропным действием. Последнее является результатом увеличения сократительности миокарда и замедления ритма, которые улучшают недостаточность кровоснабжения миокарда. При гармоническом действии дигиталисовых лекарств второе действие преобладает над первым.

2. *Противоположное действие (описанное Даниелополу в 1922 году).* В некоторых случаях сердечной недостаточности тяжелой формы, когда раздражи-

тельность миокарда слишком увеличена, прямое положительное батмо-тонотропное действие преобладает над косвенным отрицательным батмотропным действием. В результате получается преувеличение тахиаритмии, увеличение недостаточности кровоснабжения сердечной мышцы и ухудшение асистолии.

3. *Разъединенное действие*. Слишком большое удлинение диастолы желудочков при отсутствии достаточного систолического действия вызывает ухудшение расширения сердца.

4. *Атриовентрикулярная блокада*. Автор изучает лечение дигиталисовыми лекарствами при полной или неполной атриовентрикулярной блокаде.

Основываясь также на неспецифической фармакодинамике, автор доказывает, что можно исправить эффективность дигиталисовых лекарств, присоединяя к ним другие активирующие и френаторные лекарства. Приводится несколько примеров: *а)* в случае противоположного действия можно присоединить лекарства, которые препятствуют прямому положительному батмотропному действию этих лекарств, например хинин и иохимбин и лекарства, которые увеличивают систолическое действие (витамин С) с целью превратить противоположное действие в гармоническое; *б)* в случаях, в которых замедление ритма недостаточно, можно применить эзерин, который в известной дозе способствует действию ацетилхолина; *в)* в случаях, в которых замедление атриального (асистолия с синусовым ритмом) или вентрикулярного ритма (при мерцании предсердий) бывает слишком большое, можно применить атропин, скополамин или гиосциамин, которые препятствуют действию ацетилхолина или кофеина, который препятствует действию ацетилхолина и иона К; *г)* то же возможно при асистолии с атриовентрикулярной блокадой.

Автор излагает вкратце свой метод дробных доз строфэнтина, или кумулятивный метод, который он предложил в 1909 году и который применяеется во всех странах. Можно ли увеличить разовую дозу 0,2 мг строфантина в тех случаях, когда последняя оказывается недостаточной?

При больших дозах (метод Френкеля) внезапная смерть является результатом накопления ацетилхолина. Очевидно, что при предварительном применении атропина или кофеина, которые препятствуют действию ацетилхолина, можно увеличить дозу строфантина.

Автор указывает на то, что малые дозы дигиталисовых лекарств могут ухудшить сердечную недостаточность вследствие их отрицательного тоно-инотропного действия, и что нейтральная точка между малыми и большими дозами перемещается вверх по мере ухудшения сердечной недостаточности.

Автор доказывает, что при сердечной недостаточности в течение лихорадочных инфекционных заболеваний отмечается гипоконцентрация ацетилхолинового комплекса и адреналинового комплекса и гипореактивность по отношению к ацетилхолину и симпатину, но в особенности к ацетилхолину. Поэтому дигиталисовые глюкозиды, которые нерастворимы в воде, не действуют, и нужно применять строфантин, который растворяется в воде и действует быстрее и более интенсивно. Его можно перенести лучше, чем при хронической сердечной недостаточности. Дигиталисовые лекарства оказывают слабое действие при кахектической гипоамфотонии.

Автор излагает вкратце свой метод атрадренострофантина внутрисердечным впрыскиванием при остановке сердца (атропин + адреналин + строфантин) и лечение шоковых состояний по принципам неспецифической фармакодинамики.

По мнению, автора дигиталисовые лекарства понижают кровяное давление при гипертонии, потому что они способствуют действию ацетилхолина (хорошие результаты). При сердечной недостаточности у страдающих астмой дигиталисовые лекарства, способствуя действию ацетилхолина, ухудшают приступ астмы. Следует присоединять к ним атропин, скополамин или гиосциамин (которые препятствуют действию ацетилхолина) или кофеин (который препятствует действию ацетилхолина, иона К и гистамина).

Лечение подкожным введением ацетилхолина при гипертонии является бесполезным (ацетилхолин под кожей инактивируется) или очень мало эффективным (то же объяснение); ацетилхолин может повысить кровяное давление (всасывание известного количества, которое стимулирует выделение адреналина).

Лечение большими внутривенными дозами ацетилхолина может быть опасно. При изучении несчастных случаев, вызываемых анестезией, нужно иметь в виду неспецифическую фармакодинамику.

Этиловый алкоголь до известной дозы является ценным активирующим лекарством; он повышает уровень функций организма и способствует явлениям иммунитета. Однако он благоприятствует также и парафилактическим явлениям.

Автор излагает свою точку зрения в связи с исчезновением пароксизмальных симптомокомплексов в течение лихорадки или после общей анестезии.

Терапия сном дает замечательные результаты. Нужно выбирать между снотворными, действующими и на центры, и на рабочий орган, и снотворными, действующими исключительно на центры.

Можно применять с успехом кофеин (который препятствует действию ацетилхолина, иона К и гистамина) и другие подобные лекарства с целью предупредить самопроизвольный аборт; можно применять дигиталисовые лекарства, которые способствуют действию ацетилхолина и иона К с целью оказать благоприятствующее влияние на инволюцию матки после родов.

Следует изложение концепции автора о влиянии гормонов и витаминов на действие лекарств, а также о влиянии последних на действие гормонов и витаминов.

Автор излагает также свою точку зрения в связи с неспецифической терапевтикой других заболеваний, с новокаиновой терапией, с лечением миастении, мускулярной постэнцефалитической гипертонии, с привыканием к атропину в связи с дигиталисовой терапией, применяемой с целью оказать благоприятствующее влияние на образование антител, а также в связи с неспецифической фармакодинамикой в физиотерапии и при ревматических заболеваниях.

М. *Методы и план исследований*

В будущих исследованиях автор будет следовать тем же принципам и пользоваться теми же методами как и до сих пор.

Автор подчеркивает, что в физиологии, патологии, фармакодинамике и терапевтике всегда нужно изучать вместе механизм, создающий равновесие посредством взаимно стимулирующегося антагонизма, и кортико-эндокринно-эффекторный механизм. Нужно пользоваться как можно больше хроническим опытом и применять острый лишь в том случае, когда исследование не может быть проведено в хроническом опыте, или же с целью получить необходимые данные для хронического опыта.

ПОДПИСЬ К РИСУНКАМ

О Т — рабочий орган.
Орган P+S — орган, для которого парасимпатический отдел является возбуждающим, а симпатический — тормозящим.
Орган Ach+Sy — орган, для которого ацетилхолин является возбуждающим, а симпатин — тормозящим.
RP—mim—Ach — парасимпатикомиметическая реактивность по отношению к ацетилхолину.
RS—mim — Sy — симпатикомиметическая реактивность по отношению к симпатину.
RP—mim — K — парасимпатикомиметическая реактивность по отношению к иону K.
RS—mim — Ca — симпатикомиметическая реактивность по отношению к иону Ca.
RH — реактивность по отношению к гистамину.
amph S — амфомиметическое действие с симпатическим преобладанием.
amph P — амфомиметическое действие с парасимпатическим преобладанием.
R+ — положительная реактивность.
R— — отрицательная реактивность.
RIR — интерреактивное отношение.
RFA — отношение между антагонистическими факторами.
S—mim — симпатикомиметическое действие.
P—mim — парасимпатикомиметическое действие.
IM — изомиметическая точка.
Ach — ацетилхолин.
Sy — симпатин.
Adr — адреналин.
Md. — дигиталисовые лекарства.
VST — тканевый чувствительный путь.
ZST — тканевая чувствительная зона.
VSS—C — синокаротидный чувствительный путь.
ZSS—C — синокаротидная чувствительная зона.
VSE—A — эндокардо-аортальный чувствительный путь.
ZSE—A — эндокардо-аортальная чувствительная зона.
VSV — вестибулярный чувствительный путь.
ZSV — вестибулярная чувствительная зона.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Схема действия различных доз адреналина и ацетилхолина и различных доз Ca и K.

Сверху вниз.

1. Адреналин и симпатин.

Симпатикомиметическое действие адреналина (симпатина): сплошная линия.

Парасимпатикомиметическое действие ацетилхолина (освобождение которого вызвано адреналином): пунктирная линия.

Дозы 1 и 2 — амфомиметические с симпатическим преобладанием: тормозящие сердце и возбуждающие кишечник.

Дозы 4, 5. 6 и 7 — амфомиметические с симпатическим преобладанием: возбуждающие сердце и тормозящие кишечник.

2. Ацетилхолин.

Парасимпатикомиметическое действие ацетилхолина: сплошная линия.

Симпатикомиметическое действие симпатина (освобождение которого вызвано ацетилхолином): пунктирная линия.

Дозы 1 и 2 — амфомиметические с симпатическим преобладанием: возбуждающие сердце и тормозящие кишечник.

Доза 3 — изомиметическая: нейтральная.

Дозы 4, 5, 6 и 7 — амфомиметические с парасимпатическим преобладанием: тормозящие сердце и возбуждающие кишечник.

3. Ион Са.

Симпатикомиметическое действие иона Са: сплошная линия.

Парасимпатикомиметическое действие иона К (действие которого вызвано Са): пунктирная линия.

Дозы 1 и 2 — амфомиметические с парасимпатическим преобладанием: тормозящие сердце и возбуждающие кишечник.

Доза 3 — изомиметическая: нейтральная.

Дозы 4, 5, 6 и 7 — амфомиметические с симпатическим преобладанием: возбуждающие сердце и тормозящие кишечник.

4. Ион К.

Парасимпатикомиметическое действие иона К: сплошная линия.

Симпатикомиметическое действие иона Са, освобождение которого вызвано ионом К: пунктирная линия.

Дозы 1 и 2 — амфомиметические с симпатическим преобладанием: возбуждающие сердце и тормозящие кишечник.

Доза 3 — изомиметическая: нейтральная.

Дозы 4, 5, 6 и 7 — амфомиметические с парасимпатическим преобладанием: тормозящее сердце и возбуждающее кишечник.

Рис. 2. — Эффекты различных доз адреналина, при нормальном интерреактивном отношении; при сниженной симпатикомиметической реактивности по отношению к симпатину (В); при увеличенной парасимпатикомиметической реактивности по отношению к симпатину (С); при увеличенной симпатикомиметической реактивности по отношению к симпатину (Д); при сниженной парасимпатикомиметической реактивности по отношению к ацетилхолину (Е).

А. В норме.

Дозы 1 и 2: амфомиметический эффект с парасимпатическим преобладанием (тормозящий общие сосуды и возбуждающий матку).

Доза 3: изомиметический эффект (нулевой).

Дозы 4 и 5: амфомиметический эффект с симпатическим преобладанием (возбуждающий общие сосуды и тормозящий матку).

В. Пониженная симпатикомиметическая реактивность в отношении симпатина.

Дозы 1, 2 и 3: амфомиметический эффект с парасимпатическим преобладанием (тормозящий общие сосуды и возбуждающий матку).

Доза 4: изомиметический эффект (нулевой).

Доза 5: амфомиметическое действие с симпатическим преобладанием (возбуждающее общие сосуды и тормозящее матку).

Изомиметическая точка сдвинута вправо. Интерреактивное отношение отклонено вправо.

С. Повышенная парасимпатикомиметическая реактивность в отношении ацетилхолина.

Те же результаты, что и в В.

Д. Повышенная симпатикомиметическая реактивность в отношении симпатина.

Доза 1: амфомиметический эффект с парасимпатическим преобладанием (тормозящий общие сосуды и возбуждающий кишечник).

Доза 2: изомиметический эффект (нулевой).

Дозы 3, 4 и 5: амфомиметическое действие с симпатическим преобладанием (возбуждающее общие сосуды и угнетающее матку).

Изомиметическая точка сдвинута влево. Интерреакционное отношение сдвинуто влево.

E. Сниженная парасимпатикомиметическая реактивность.

Те же результаты, что в D.

Рис. 3. — Схема общего механизма регуляции функций организма.

Механизм взаимно стимулирующегося антагонизма и корково-эндокринно-эффекторный механизм (амфотропный циркулярный).

Данная схема общего анатомо-физиологического механизма функций организма охватывает механизм взаимно стимулирующегося антагонизма и корково-эндокринно-эффекторный механизм. Оба механизма являются взаимно зависимыми. Механизм взаимно стимулирующегося антагонизма подчиняется трем основным законам: 1) закону амфомеханизма (амфомиметизм, амфотропизм, амфофренация и межэндокринная антагонистическая взаимность); 2) закону преобладаний (правило малых и больших доз и правило интерреактивного отношения); 3) закону кругового механизма. Корково-эндокринно-эффекторный механизм следует правилу взаимной зависимости (трех систем), правилу преобладания (одной системы над другой) и правилу синергизма и антагонизма (между системами).

Данная схема охватывает эффекторные или рабочие органы и механизм регуляции этих органов. Эффекторные органы делятся на вегетативные эффекторные органы (подвергающиеся исключительно действию вегетативной системы) и на сомато-вегетативные эффекторные органы (скелетная мускулатура), уравновешенные вегетативной системой и кроме того имеющие для функции сокращения соматическую иннервацию.

Эффекторная клетка рабочего органа уравновешивается тремя парами: ацетилхолин — симпатин, ион К — ион Са, ион Н — ион ОН (кислотно-щелочное равновесие). Ацетилхолин вызывает действие симпатина, а симпатин вызывает действие ацетилхолина. Ион К вызывает действие иона Са, а ион Са вызывает действие иона К. Это явление взаимной стимуляции, описанной автором, на которой основывается взаимно активирующийся антагонизм. В организме не существует истинного антагонизма, а взаимно стимулирующийся антагонизм двух противоположных сил, стимулирующих друг друга.

С точки зрения действия химических медиаторов и ионов дается следующая первая классификация эффекторных органов.

1. Органы, возбужденные ацетилхолином и заторможенные симпатином (органы ацетилхолин+и симпатин—), как гладкая мускулатура пищеварительного тракта, бронхов, мочевых путей, матки, венечных артерий, поперечнополосатые мышцы.

2. Органы симпатин+ ацетилхолин—: миокард и сосуды общего кровообращения.

3. Органы ацетилхолин + симпатин+: мигательная перепонка кошки и гладкая мускулатура селезенки.

По нормальному действию симпатического и парасимпатического отделов вегетативной системы дается следующая вторая классификация.

1. Органы, для которых парасимпатический отдел вегетативной нервной системы является возбуждающим, а симпатический — тормозящим, гладкая мускулатура как пищеварительного тракта, бронхов, мочевых путей, венечных артерий и поперечнополосатые мышцы.

2. Органы, для которых симпатический отдел вегетативной нервной системы является возбуждающим, а парасимпатический — тормозящим: миокард и сосуды общего кровообращения.

3. Органы, для которых парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы являются возбуждающими: девственная матка морской

свинки и крольчихи, продольное волокно конечной подвздошной кишки морской свинки, семенные пузырьки и т. д.

4. Органы, для которых симпатический отдел вегетативной нервной системы является возбуждающим: мигательная перепонка кошки и гладкая мускулатура селезенки.

Химические медиаторы (ацетилхолин и симпатин) и ионы являются действенными факторами. Для ответной реакции на действие каждого из этих факторов, эффекторная клетка обладает несколькими реактивностями: симпатикомиметической реактивностью в отношении симпатина, парасимпатикомиметической реактивностью в отношении ацетилхолина, симпатикомиметической реактивностью в отношении иона Ca и парасимпатикомиметической реактивностью в отношении иона K. Кроме этих реактивностей была также описана особая реактивность в отношении гистамина. Каждый эффекторный орган обладает двумя положительными реактивностями и двумя отрицательными реактивностями. Положительными являются реактивности, необходимые для возбуждения, отрицательными — реактивности, необходимые для торможения. Для органов, для которых ацетилхолин является возбуждающим, а симпатин тормозящим, положительные реактивности — реактивности в отношении ацетилхолина и иона K и отрицательные реактивности — реактивности в отношении симпатина и иона Ca. Для органов, для которых симпатин является возбуждающим и ацетилхолин — тормозящим, положительные реактивности — реактивности в отношении симпатина и иона Ca, и отрицательные реактивности — реактивности в отношении ацетилхолина и иона K. Степень функционирования органа зависит от отношения между положительной и отрицательной реактивностями, описанного и названного интерреактивным отношением. При более высоком интерреактивном отношении и функционирование более повышено, а при более низком и функционирование более низкое.

Реактивности эффекторных органов зависят от следующих факторов:

а) ацетилхолинового комплекса, поддерживающего парасимпатикомиметическую реактивность в отношении ацетилхолина и являющегося биологическим предшественником, из которого парасимпатический нерв и периферический двигательный нейрон освобождает в эффекторных органах ацетилхолин и адреналиновый комплекс, поддерживающий симпатикомиметическую реактивность эффекторного органа в отношении симпатина, являющегося веществом, из которого симпатический нерв освобождает симпатин; ацетилхолиновый комплекс и адреналиновый комплекс рассматриваются как гормоны;

б) других гормонов, влияющих на регуляцию интерреактивного отношения;

в) витаминов.

Гормоны и витамины обладают специфическим действием, которое бывает различным для каждого гормона и витамина, и неспецифическим действием, поддерживающим реактивность органов.

Ацетилхолиновый комплекс и витамины также поддерживают реактивность нервных центров и эндокринных желез.

Регулирующий механизм.

Деятельность рабочих органов уравновешивается регулирующим механизмом, в который входят следующие элементы.

1. Вегетативная нервная система, включающая действующие центробежные или нервные пути и реактивирующие центробежные или нейро-гормональные пути.

2. Соматические пути.

3. Чувствительные пути, являющиеся общими в отношении вегетативных и соматических функций.

4. Кора.

1. Вегетативная нервная система. *а)* Действующие пути: промежуточный мозг (амфотропные координирующие центры) — продолговатый мозг (монотропные координирующие центры) — преганглионарные симпатические и парасимпатические нейроны — постганглионарные симпатические и парасимпатические нейроны. *б)* Реактивирующие нейро-гормональные пути.

а) Промежуточный мозг — бульбарный адреналиносекреторный центр — симпатические преганглионарные нейроны — хромаффиновая клетка — адрена-

лин, превращающийся в адреналиновый комплекс, поддерживающий симпатикомиметическую реактивность рабочего органа и являющийся биологическим предшественником, из которого симпатический нерв освобождает симпатин.

б) Промежуточный мозг—передняя доля гипофиза—подчиненные эндокринные железы — гормоны, участвующие в поддерживании реактивности рабочих органов.

в) Промежуточный мозг — задняя доля гипофиза — эффекторный орган.

2. Соматическая система, состоящая из корково-ядерных и корков-подкорково-ядерных путей. Она руководит сокращением поперечнополосатых мышц, равновесие которых регулируется вегетативной нервной системой.

3. Чувствительная система, общая для вегетативных и соматических путей. В нее входят следующие образования.

а) Тканевый чувствительный путь. Он исходит из того, что было описано под названием тканевой чувствительной зоны, и является огромной поверхностью чувствительных окончаний во всех тканях, включая сердечную мышцу. Он образован из периферического чувствительного пути, идущего из периферической тканевой чувствительной зоны (кожа) и из глубокого чувствительного пути, идущего от всех глубоких тканей двигательного аппарата, внутренностей и т. д. Тканевый чувствительный путь, изученный с физиологической точки зрения, имеет форму ламбды, одна из ветвей которой образована периферическим протонейроном, а другая глубоким протонейроном, который сочленяется с первым и образует общий ствол, воспринимающий внешние и внутренние стимулы.

Общий ствол имеет связи с преганглионарными центробежными вегетативными нейронами, нейронами продолговатого и промежуточного мозга, подкорковыми соматическими нейронами и корой (рефлексогенная функция) и в корково-таламическом комплексе с эффекторным чувствительным нейроном (воспринимающая функция).

б) Эндокардо-аортальный чувствительный путь, происходящий из эндокардо-аортальной чувствительной зоны, находящейся в эндоаорте и в эндокарде. Он имеет связи с подкорковыми и корковыми соматическими нейронами (рефлексогенная функция), а также с конечным чувствительным нейроном (воспринимающая функция).

в) Синокаротидный чувствительный путь, происходящий из синокаротидной чувствительной зоны, представленной чувствительными окончаниями адвентиции каротидного синуса и glomus caroticum. Те же связи и те же функции, что в эндокардо-аортальной чувствительной зоне.

г) Вестибулярный чувствительный путь, происходящий из вестибулярной чувствительной зоны, расположенной во внутреннем ухе. Главные связи с подкорковыми соматическими центрами и бульбарно-диэнцефалическими вегетативными центрами.

д) Зрительные чувствительные пути, обонятельные чувствительные пути и т. д.

Во время своего функционирования эффекторный орган освобождает метаболиты (среди них гистамин), производящие расширение сосудов в органе, откуда механическое возбуждение чувствительных окончаний (механический фактор), и раздражающие непосредственно чувствительные окончания (химический фактор). Последующее центростремительное возбуждение порождает амфотропный круговой механизм, проходящий через симпатический и парасимпатический отделы и регулирующий функции органа. Весь организм регулируется общим амфотропным круговым механизмом (который подчиняется трем основным законам), состоящим из нескольких амфотропных круговых механизмов, накладывающихся один на другой.

Между эндокардо-аортальным чувствительным путем и синокаротидным путем, с одной стороны, и тканевым чувствительным путем, с другой стороны, существует «взаимно стимулирующийся антагонизм» с антагонизмом преобладания.

4. Все регулирующие механизмы управляются корой головного мозга, имеющей общую френаторную и уравновешивающую функцию. Временно кора может усилить свое френаторное действие или становится возбуждающей.

Реактивность эндокринной клетки и нейрона поддерживается ацетилхолиновым комплексом, гормонами и витаминами.

Рис. 4. — Корково-эндокринно-эффекторный механизм (вертикальный) и механизм, создающий равновесие посредством взаимно стимулирующегося антагонизма (горизонтальный).

Корково-эндокринно-эффекторный механизм (вертикальный) включает в себя следующие пути.

1. Вегетативные нервные (действенные) и нейро-гормональные пути (реактивные).

2. Тканевые чувствительные, эндокардо-аортальные, синокаротидные, вестибулярные, слуховые, зрительные, обонятельные и вкусовые пути.

3. Чувствительные пути эндокринных желез, соединяющих их с центрами.

4. Чувствительные пути, исходящие из эффекторных органов и соединяющие эти органы с эндокринными железами.

5. Реактивирующий гуморальный путь, при помощи которого эндокринные железы регулируют нервную систему.

В механизме взаимно стимулирующегося антагонизма (горизонтальный) изображено следующее.

1. Соотношение антагонистических сил.

2. Интерреактивное отношение.

3. Отношение между отношением антагонистических сил и интерреактивным отношением, изображенное на этой схеме стрелками противоположного направления.

Корково-эндокринно-эффекторный механизм (вертикальный) обеспечивает взаимную зависимость нервной системы, эндокринной системы и эффекторной системы рабочих органов. Нервная система влияет на эндокринную систему и на эффекторную систему; эндокринная система влияет на нервную систему и эффекторную систему, а последняя влияет на нервную систему и на эндокринную систему. В механизме взаимно стимулирующегося уравновешивания обеспечивается равновесие функций организма. Эти два организма являются взаимно зависимыми.

Данная схема неполная (см. схему рис 3).

Рис. 5. — Действие адреналина на различные вегетативные или соматические органы.

Действие адреналина на сердце и сосуды общего кровообращения.

На кривой A небольшая доза адреналина (1 300 мг) своим амфомиметическим действием с парасимпатическим преобладанием замедляет ритм и снижает кровяное давление.

На кривой B, полученной более высокой дозой (1,100 мг), амфомиметической с симпатическим преобладанием, видно трехфазное явление. В первой фазе наблюдается замедление ритма и гипотония; те же явления имеют место и в третьей фазе. Наоборот, во второй фазе наблюдается учащение ритма и повышение кровяного давления. Действие большой дозы показано во второй фазе. Первая и последняя фазы вызваны тем, что в этот момент весьма малая доза находится в кровообращении и что эта доза является амфомиметической с парасимпатическим преобладанием. Первая фаза вызвана первыми следами адреналина, поступающими в кровообращение (малая доза, амфомиметическая с парасимпатическим преобладанием); вторая фаза вызвана распределением всего количества адреналина (амфомиметическая с симпатическим преобладанием); третья фаза вызвана прогрессивным превращением адреналина в организме после его действия. В самом деле, адреналин превращается в новый продукт (адреналиновый комплекс) и это превращение прогрессивно. В известный момент, когда часть введенного адреналина уже подверглась превращению и остается лишь небольшое количество активного адреналина, он действует как небольшая доза (амфомиметизм с парасимпатическим преобладанием). Наконец, когда все количество введенного адреналина инактивировано, все приходит в норму.

Кривая C показывает действие более высокой дозы адреналина. Первая фаза гипотонии и замедления ритма вызваны амфомиметическим действием с парасимпатическим преобладанием первых малых доз, поступивших в кровообращение. Во второй фазе наблюдаются учащение ритма и гипертония, вызванные

амфомиметическим действием с симпатическим преобладанием больших доз. В третьей фазе отмечается диссоциация повышающейся кривой артериального давления и снижающейся кривой ритма. Речь идет о действии большой дозы с симпатическим преобладанием. Следовательно можно было ожидать артериальную гипертонию и учащение ритма. Но в то время, когда давление сильно повышается при посредстве эндокардо-аортальных и синокаротидных рефлексогенных зон, происходит сердечный депрессорный рефлекс, замедляющий ритм (см. Д. Даниелополу, Физиологическая роль адреналина и т. д., Biochimie, 1940).

Рис. 6. — Схематическое изображение одного из опытов, поставленных на нормальном человеке и опубликованных в 1922 году в «Annales de Médecine». Прежде чем истолковать кривые рисунка указываются следующие данные, установленные автором в 1922 году.

1. Брюшная сосудистая область более чувствительна к адреналину, чем периферическая (конечности и т. д.). Таким образом доза, являющаяся амфомиметической с парасимпатическим преобладанием в брюшной области, не активна в периферической. Немного более высокая доза, являющаяся амфомиметической с симпатическим преобладанием в брюшной области, остается еще амфомиметической с парасимпатическим преобладанием в периферической области. Еще более высокая доза является амфомиметической с симпатическим преобладанием как в брюшной области, так и в периферической, но более выражена в первой, чем во второй.

2. Далее указываются эффекты абдоминально-периферического колебания. Специальным тензио-плетизмографическим методом записывается объем верхней конечности. Колебания этого объема являются результатом как действия адреналина на сосуды верхней конечности, так и отлива абдоминальной крови к периферической области при сужении брюшных сосудов и притока периферической крови брюшной области при расширении сосудов в этой области.

3. Брюшная область оказывает более сильное воздействие на общее кровяное давление, чем периферическая.

4. Учитывая вышеизложенные данные, можно при помощи тензио-плетизмографического метода судить о воздействии адреналина на брюшную и периферическую область, а также на кровяное давление. Этот метод показывает следующее: *а)* всякое уменьшение объема верхней конечности, сопровождаемое снижением кровяного давления, обязано расширению брюшных сосудов и притоку периферической крови к центру; *б)* всякое увеличение объема верхней конечности, не сопровождаемое увеличением кровяного давления, обязано местному расширению сосудов; *в)* всякое увеличение объема верхней конечности сопровождаемое увеличением кровяного давления, обязано сужению брюшных сосудов с оттоком крови к периферии.

На кривой А очень малая доза (1/750 мг) имеет лишь слабое сосудорасширяющее действие в брюшной области, настолько слабое, что она не влияет на кровяное давление и ритм сердца. Она проявляется благодаря абдоминально-периферическому колебанию в притоке крови из периферической области и уменьшению объема верхней конечности.

Кривая В представляет собой действие дозы в 1/300 мг адреналина. Первые следы адреналина, поступившие в кровообращение, являющиеся амфомиметическими с парасимпатическим преобладанием, вызывают замедление ритма от 72 до 60, расширение брюшных сосудов, обусловливающее — абдоминально-периферическим колебанием — приток периферической крови и уменьшение объема верхней конечности. Кровяное давление снижается при этом от 12 1/2 до 11. Когда все количество адреналина поступает в кровообращение (это количество является амфомиметической дозой со слабым симпатическим преобладанием), оно вызывает во второй фазе слабое сужение брюшных сосудов, которое благодаря абдоминально-периферическому колебанию отталкивает кровь к периферии, что на плетизмограмме выявляется поднятием крови. Однако это сужение сосудов не достаточно сильное, чтобы повысить кровяное давление. Затем все приходит в норму.

Кривая С представляет собой действие более высокой дозы (1/100 мг). Первая фаза обязана первым следам адреналина и более короткая, вторая фаза

более интенсивна. Все явления более интенсивны. Расширение сосудов верхней конечности обусловлено сужением сосудов брюшной области (повышение артериальной гипертонии от 13 1/2 до 14 1/2 и сосудорасширяющим действием дозы адреналина на периферическую область. Согласно установленным выше закономерностям, в силу того, что центральная область более чувствительна, эта доза адреналина является амфомиметической с симпатическим преобладанием (сосудосуживающей) для центральной области и амфомиметической с парасимпатическим преобладанием (сосудорасширяющей) для периферической области.

Кривая Д более сложна. Она представляет собой действие еще более высокой дозы адреналина (1/50 мг). Первая, очень кратковременная фаза обязана первым следам адреналина (амфомиметическая с парасимпатическим преобладанием), поступившим в кровообращение; вторая фаза тахикардии, сужения брюшных сосудов (с оттоком крови к периферии и увеличением объема верхней конечности) и последовательно увеличения кровяного давления; третья фаза сужения сосудов как в брюшной, так и в периферической области (уменьшение объема верхней конечности) с гипертонией и замедлением сердечного ритма до 60 ударов (депрессорный рефлекс сердечно-аортальных и синусокаротидных рефлексогенных зон) (см. Д. Даниелополу, Физиологическая роль адреналина и т. д., Biochimie, 1940).

Рис. 7. — Действие адреналина в дозах от 0,5 до 20 γ на кровяное давление кошки при внутривенном введении.

Небольшие дозы вызывают гипотонию. Большие дозы после первой фазы гипотонии, обусловленной первыми следами адреналина, поступившими в кровообращение, вызывают гипертонию.

Рис. 8. — Обратное действие адреналина на венечные и другие сосуды. Небольшая доза адреналина (амфомиметическая с парасимпатическим преобладанием) вызывает сужение венечных сосудов. Более высокая доза (амфомиметическая с симпатическим преобладанием) вызывает расширение венечных сосудов и сужение сосудов общего кровообращения.

У собаки записывался ток бедренной вены (вверху), ток коронарных вен (посередине) и общее кровяное давление (внизу). В опыте, представленном верхними кривыми, очень малая доза адреналина (1γ) вызывает сужение венечных сосудов, так как ток коронарных вен снижается с 18 до 14 мл в минуту. На кривых посередине изображено двуфазное явление. Вначале отмечается сужение венечных сосудов (ток коронарных вен снижается с 21,5 до 17,5 мл в минуту), затем расширение сосудов (повышение до 25 мл в минуту). При более высокой дозе отмечается расширение венечных сосудов (ток коронарных вен повышается с 47 до 150 мл в минуту), сужение сосудов конечности. Казалось бы, что увеличение тока коронарных вен возрастает в результате общей гипертонии, однако ток бедренной вены в тот же отрезок времени снижается (сужение сосудов). На рисунке 9 показано сосудорасширяющее действие большой дозы адреналина без какого-либо изменения кровяного давления.

Рис. 9. — Собака. Сердце-легкое-мозг. Ритм и давление постоянные. 1 мг адреналина обладает преобладающим симпатическим действием и вызывает расширение венечных сосудов (ток венечных сосудов повышается с 57 до 85 мл в минуту).

Рис. 10. — Эзофагограмма у человека (висцерографический метод — зонд на расстоянии 18 см от верхнего отверстия пищевода).

Неболшая доза адреналина (амфомиметическая с парасимпатическим преобладанием) усиливает, а большая доза (амфомиметическая с симпатическим преобладанием) тормозит сократимость пищевода.

Рис. 11. — Гастрограмма у человека (висцерографический метод).

Небольшая доза адреналина (амфомиметическая с парасимпатическим преобладанием) усиливает, а большая доза (амфомиметическая с симпатическим пре-

обладанием) тормозит сократимость. Средняя доза (изомиметическая) почти не имеет эффекта.

Рис. 12. — Энтерограмма (тощая кишка) у человека (висцерографический метод).

Небольшая доза адреналина (амфомиметическая с парасимпатическим преобладанием) усиливает сократимость и вызывает перистальтику. Более высокая доза (амфомиметическая с симпатическим преобладанием) тормозит моторику.

Рис. 13. — Кошка. Небольшая доза адреналина (1 γ), являющаяся амфомиметической с парасимпатическим преобладанием и вызывающая расширение сосудов, становится симпатикомиметической после введения атропина (сосудосуживающая). Большая доза адреналина (5 γ), являющаяся амфомиметической с симпатическим преобладанием и вызывающая сужение сосудов, становится исключительно симпатикомиметической после введения атропина и вызывает более сильное сокращение сосудов.

Рис. 14. — (Опыт 22.I.1940.) Кошка. Небольшая доза адреналина (4 γ), являющаяся амфомиметической с парасимпатическим преобладанием и вызывающая расширение сосудов, становится исключительно симпатикомиметической после введения атропина, подавляющего парасимпатикомиметическое действие.

Рис. 15. — (Опыт 8. III.1938.) Кошка. Амфомиметическая с симпатическим преобладанием доза адреналина (10 γ) вызывает сокращение сосудов. После атропина (4-я кривая посередине), препятствующего парасимпатикомиметическому действию и делающего адреналин исключительно симпатикомиметическим, сокращение сосудов более сильное. После введения препарата 883 F, также препятствующего симпатикомиметическому действию, адреналин не оказывает более никакого действия, так как собственное (симпатикомиметическое) действие адреналина подавлено указанным препаратом и парасимпатикомиметическое действие ацетилхолина, освобождение которого обязано адреналину, подавлено атропином.

Рис. 16. — (Опыт 2.IX.1939.) Кошка. Сомнифен. Кровяное давление в сонной артерии. Доза 5 γ адреналина вызывает более сильное повышение кровяного давления, чем доза 0,5 γ (A).

При помощи атропина адреналин становится исключительно симпатикомиметическим. Те же дозы адреналина (0,5—5 γ) вызывают более сильное сужение сосудов, чем до введения атропина (B).

Если выключить симпатикомиметическое действие препаратом 883 F, адреналин уже не оказывает никакого действия (C).

Все три опыта графика B доказывают, что действие адреналина, ставшего в результате предварительного введения атропина исключительно симпатикомиметическим, тем сильнее, чем доза выше. Общее давление повышается до 108 после 0,5 γ адреналина, до 130 после 3 γ и до 164 после 10 γ. После введения препарата 883 F адреналин не вызывает больше ни сужения (C), ни расширения сосудов: прямое симпатикосимпатическое действие, подавленное препаратом 883 F, и парасимпатикомиметическое действие, подавленное атропином.

Рис. 17. — Небольшая доза адреналина (1 γ), являющаяся амфомиметической с парасимпатическим преобладанием, вызывает расширение сосудов (верхняя кривая). После введения препарата 883 F, препятствующего симпатикомиметическому действию, адреналин становится исключительно парасимпатикомиметическим и вызывает более значительное расширение сосудов (нижняя кривая).

Рис. 18. — (Опыт 1938.) Большая доза адреналина (20 γ), являющаяся амфомиметической с симпатическим преобладанием, вызывает вначале расширение сосудов, обязанное амфомиметическому с парасимпатическим преобладанием первых следов адреналина, вступающих в контакт с эффекторной тканью рабочих органов, а затем сужение сосудов, обязанное распределению в крови всей введенной дозы, являющейся амфомиметической с симпатическим преобладанием. При

введении препарата 883 F, подавляющего всякое симпатикомиметическое действие, доза в 20 γ адреналина становится исключительно парасимпатикомиметической и вызывает только расширение сосудов.

Отмечается, что до введения препарата 883 F, подавляющего симпатикомиметическое действие адреналина, последний вызвал экстрасистолы прямым воздействием на сердечную мышцу. После выключения симпатикомиметического действия адреналина препаратом 883 F экстрасистолы не наступали.

Рис. 19. — (опыт 22.III.1938.) Собака. Люминал. Перерезаны блуждающие нервы. Ликоид для несвертываемости крови.

При помощи метода Марку записывается и вычисляется ток левой бедренной вены (верхняя кривая) и ток правой бедренной вены (средняя кривая). Нижняя кривая представляет собой кровяное давление в левой сонной артерии. Отсепаровывается коллатераль левой бедренной артерии, в которую производятся инъекции.

10 γ адреналина, введенные в общее кровообращение, вызывают снижение тока в левой бедренной вене с 90 до 48 мл в минуту и снижение тока правой бедренной вены с 52 до 28 мл в минуту. Это явление обязано сужению сосудов, вызванному адреналином в обеих конечностях. Сужение сосудов преобладает над общим гипертоническим действием адреналина, в результате которого ток бедренных вен должен был бы быть больше. Та же доза адреналина, введенная в общее кровообращение после инъекции препарата 883 F увеличивает ток бедренных сосудов (с 53 до 85 слева и с 42 до 55 мл в минуту справа). Сосудорасширяющие действие достаточно сильное, чтобы четко выявиться увеличением тока бедренных вен и преодолеть эффект общей гипотонии, вызываемой адреналином после введения препарата 883 F , который стремится снизить кровоток.

Однако, как было доказано, сосудорасширяющее действие адреналина после введения препарата 883 F является парасимпатикомиметическим (посредством ацетилхолина, освобождение которого вызвано адреналином). Дальнейший опыт подтверждает эту гипотезу. Вводится атропин в левую бедренную артерию. Таким образом симпатикомиметический эффект подавляется во всем организме препаратом 883 F, введенным в общее кровообращение, а парасимпатикомиметический эффект подавлен атропином только в левой конечности.

Адреналин, введенный в той же дозе 10 γ в общее кровообращение, вызывает еще расширение сосудов (от 25 до 42 мл в минуту, нижняя кривая) в правой конечности (которая подвергалась только действию препарата 883 F и не была атропинизирована) и не оказывает почти никакого действия в конечности, которая одновременно подвергалась действию препарата 883 F, введенного в общее кровообращение (подавляющего парасимпатикомиметическое действие). Следовательно, на обработанной таким образом конечности адреналин остается неактивным.

Этот опыт доказывает, что сосудосуживающее действие адреналина на целом животном обязано амфомиметическому действию с симпатическим преобладанием. Это действие является амфомиметическим, так как при обрабатывании сосудов симпатиколитическим веществом, оно становится парасимпатикомиметическим, а если сосуды обрабатываются препаратом 883 F и атропином, эффект не наступает.

Рис. 20. — (Опыт 15.III.1938.) Собака. Люминал. Перерезанные блуждающие нервы. Ликоид для несвертываемости крови.

При помощи метода Марку записывается ток правой и левой бедренных вен. Общее кровяное давление измеряется в сонной артерии. Левая бедренная артерия препарируется с тем, чтобы можно было вводить в одну из коллатералей различные вещества.

5 γ адреналина, введенные в левую бедренную артерию, вызывают очень четкое местное сосудосужение. Кровоток в левой бедренной вене (средняя кривая) снижается с 60 до 15 мл в минуту.

После адреналинового сосудосужения часто отмечается фаза расширения сосудов. Часто эта фаза слишком длительная, чтобы можно было ее объяснить сосудорасширяющим (парасимпатикомиметическим) действием адреналина. Возможно, что она обязана местному образованию гистамина, вызванному сужением сосудов. Опыты в этом направлении продолжаются.

В левую бедренную артерию вводится препарат 883 F, чтобы подавить симпатикомиметическое действие. Та же доза адреналина (5 γ), введенная после инъекции препарата 883 F в левую бедренную артерию, вызывает расширение сосудов. Кровоток в левой бедренной вене увеличивается с 43 до 85 мл в минуту.

При обработке левой конечности атропином (введенным в левую бедренную артерию) после препарэта 883 F инъекция 5 γ адреналина в левую берденную артерию не оказывает больше никакого эффекта (опыт внизу и справа).

Этот опыт доказывает, что сосудосуживающий эффект адреналина на целом животном обязан амфомиметическому действию с симпатическим преобладанием, так как при обработке конечности симпатикофренаторным веществом та же доза адреналина вызывает расширение сосудов, а при обработке симпатикофренаторным веществом и атропином адреналин становится неактивным.

Рис. 21. — (Опыт 28.VII.1939.) Собака. Люминал. Регистрируется рекуррентное давление в периферическом отрезке бедренной артерии. Всякое расширение сосудов конечности выявляется снижением рекуррентного давления, а всякое сужение сосудов — повышением рекуррентного давления. Кривые А, В, С и Д (слева) показывают действие возрастающих доз адреналина, введенных в центральный отрезок бедренной артерии. Адреналин, введенный таким образом поступает через анастамозы в сосуды конечности. Доза 0,1 γ адреналина вызывает расширение сосудов, дозы 1 и 3 γ вызывают сужение сосудов, которому предшествует фаза расширения сосудов, а доза 10 γ вызывает сужение сосудов. Кривые 1, 2, 3 и 4 (справа) показывают действие тех же доз адреналина после введения препарата 883 F, подавляющего симпатикомиметический эффект. Все дозы вызывают расширение сосудов, возрастающее с увеличением дозы адреналина.

В этом опыте выключено полностью симпатикомиметическое действие адреналина при помощи препарата 883 F. Сохраняется только парасимпатикомиметическое действие ацетилхолина, освобождение которого вызвано адреналином. Кривые показывают, что вызванное в этих условиях расширение сосудов тем сильнее, чем доза адреналина больше. Это расширение сосудов является результатом образования ацетилхолина. Стимулирующее действие адреналина в отношении образования ацетилхолина возрастает с увеличением примененной дозы адреналина.

Рис. 22. — (Опыт 13.IV.1940.) Доза 5 γ адреналина (амфомиметическая с симпатическим преобладанием) вызывает увеличение кровяного давления. После введения эзерина, способствующего действию ацетилхолина, освобождение которого вызвано адреналином, эта же доза становится амфомиметической с парасимпатическим преобладанием и вызывает расширение сосудов. После введения атропина, подавляющего действие ацетилхолина, та же доза адреналина становится исключительно симпатикомиметической и вызывает более значительное сужение сосудов, чем при введении той же дозы адреналина до инъекции атропина (кривая слева).

Рис. 23. — Схема амфомиметизма адреналина. Амфомиметический эффект адреналина колеблется в зависимости от дозы. Небольшие дозы являются амфомиметическими с парасимпатическим преобладанием (симпатикомиметический эффект, обязанный собственному действию адреналина, слабее эффекта ацетилхолина, освобождение которого вызвано адреналином).

Большие дозы адреналина являются амфомиметическими с симпатическим преобладанием (симпатикомиметический эффект, обязанный собственному действию адреналина более значительный, чем эффект ацетилхолина, освобождение которого вызвано адреналином).

Оба действия возрастают с увеличением дозы. Однако симпатикомиметическое действие возрастает быстрее, чем активирующая способность. Оба действия могут быть выявлены двумя линиями, причем линия парасимпатического действия начинается выше и поднимается быстрее.

Обе линии скрещиваются в точке, где оба действия уравновешиваются (изомиметическая доза).

Ниже схема изображает: *а)* действие возрастающих доз адреналина на новом животном; *б)* действие возрастающих доз адреналина на животном, обработанном препаратом 883 F (симпатикофренаторное вещество); *в)* действие возрастающих доз адреналина на животном, обработанном атропином (парасимпатикофренаторное вещество).

Рис. 24. — (Опыт 4.VI.1939.) Собака 12 кг. Люминал. Вверху: общее кровяное давление. Внизу: рекуррентное давление бедренных вен. Всякое сужение сосудов конечности выявляется поднятием и всякое расширение сосудов — снижением кривой рекуррентного давления.

А. Разрез пограничного симпатического ствола на уровне поясницы вызывает чрезвычайное расширение сосудов ипсилатеральной задней конечности.

В и С. После разреза раздражение периферического отрезка симпатического ствола вызывает не сужение, а расширение сосудов.

Д. Через известное число минут то же раздражение симпатического ствола вызывает сужение сосудов.

Это появление истолковывается следующим образом. После разреза поясничного симпатического ствола интерреактивное отношение уменьшилось. Раздражение симпатического ствола в В и С вызвало образование симпатина, который на измененных таким образом сосудах является амфомиметическим с парасимпатическим преобладанием. После того как проходит в Д торможение (вызванное разрезом симпатического ствола), то же раздражение симпатического ствола вызывает образование симпатина, который имеет амфомиметическое действие с симпатическим преобладанием и вызывает сужение сосудов.

Этот опыт доказывает, что симпатин может быть сосудорасширяющим или сосудосуживающим, в зависимости от интерреактивного отношения сосудов.

Рис. 25. — (Опыт 7.VII.1939.) Собака. Люминал. Рекуррентное давление в одной из бедренных вен. Левая кривая показывает, что раздражение поясничного симпатического отдела вызывает сужение сосудов соответствующей конечности с последующей легкой фазой расширения сосудов. Линии справа представляют собой эффекты раздражения поясничного симпатического отдела после вскрытия брюшной полости животного и получения шока. Оно производит расширение сосудов.

Таким образом, вызванный шок обусловил снижение интерреактивного отношения, превращающего амфомиметический эффект с симпатическим преобладанием в амфомиметический эффект с парасимпатическим преобладанием. Опыты рисунков 24 и 25 доказывают, что эффект, вызванный адреналином, зависит от дозы (правило малых и больших доз) и интерреактивного отношения (правило интерреактивного отношения).

Таким образом раздражение симпатического отдела и следовательно симпатин могут иметь сосудорасширяющий или сосудосуживающий эффекты.

Рис. 26. — (Опыт 1939.) Действие разных доз адреналина до и после вскрытия брюшной полости и потягивания внутренностей (операция, вызывающая общий шок с уменьшением интерреактивного отношения в рабочих органах). Записывается общее давление в сонной артерии и рекуррентное давление в периферическом отрезке правой бедренной вены. Доза 1 γ адреналина вызывает до абдоминального шока снижение общего давления (А—1) и расширение сосудов задней конечности (амфомиметическое действие с парасимпатическим преобладанием). После абдоминального шока та же доза вызывает те же эффекты (А—2), но значительно более интенсивные (амфомиметическое действие с парасимпатическим преобладанием). Доза 6 γ, являющаяся уже амфомиметической с симпатическим преобладанием, сосудосуживающей до абдоминального шока (В—1), вызывает снижение кровяного давления и расширение сосудов в конечности после абдоминального шока (В—2). Те же результаты, еще более четкие с 14 γ адреналина (С—1 до шока и С—2 после шока). Интерреактивное отношение сосудов уменьшается в течение шока. Прямое симпатикомиметическое действие слабее.

Рис. 27. — Собака. Люминал. Записывается общее кровяное давлени (нижняя кривая) и кровоток бедренной вены одной из конечностей (верхняя кривая). Метод Марку.

На верхней кривой расстояние между зубцами представляет собой время, соответствующее кровотоку бедренной вены, равному 8 мл в минуту. Всякое сужение сосудов снижает кровоток бедренной вены и удлиняет расстояние между зубцами. Всякое расширение сосудов увеличивает кровоток бедренной вены и укорачивает расстояние между зубцами. Ацетилхолин до атропина, введенного в бедренную артерию, вызывает расширение сосудов (амфомиметическое действие с парасимпатическим преобладанием). После атропина та же доза вызывает сужение сосудов. Атропин препятствует прямому парасимпатикомиметическому действию ацетилхолина. После атропина остается только косвенное симпатикомиметическое действие (путем образования симпатина), вызывающее сужение сосудов. В этом опыте как атропин, так и ацетилхолин вводились в бедренную артерию. Он показывает, что образование симпатина при посредстве стимулирующего воздействия ацетилхолина происходит в рабочем органе.

Рис. 28. — Кошка. Удаленные надпочечники. Атропин не вводился. 5 γ адреналина и 0,5 γ ацетилхолина вызывают сокращение мигательной перепонки более сильное, чем сокращение, вызванное адреналином в отсутствии ацетилхолина. В отношении кровяного давления доза 0,5 γ ацетилхолина является антагонистичной благодаря своему прямому парасимпатикомиметическому действию. В отношении мигательной перепонки ацетилхолин не имеет парасимпатикомиметического действия. Он действует лишь посредством симпатикомиметическо- действия (при посредстве симпатина, освобождение которого он вызывает).

Рис. 29. — Кошка. Удаленные надпочечники. Атропин не вводился. 5 γ адреналина вызывают сокращение мигательной перепонки. Это сокращение усиливается с возрастанием дозы ацетилхолина, добавленной к адреналину. На мигательной перепонке оба вещества имеют синергетическое действие.

На мигательной перепонке прямое парасимпатикомиметическое действие ацетилхолина не отмечается и проявляется только действие симпатина, освобожденного в рабочем органе вмешательством ацетилхолина. Это количество симпатина, тем больше, чем выше примененная доза ацетилхолина. Действие симпатина, освобождение которого вызвано ацетилхолином, присоединяется к собственному симпатикомиметическому действию адреналина. На сосудах (А) адреналин вызывает гипертонию (амфомиметическое действие с симпатическим преобладанием). При добавлении ацетилхолина к адреналину получается амфомиметическая с парасимпатическим преобладанием смесь. В то время как мигательная перепонка обладает только симпатикомиметической реактивностью, сосуды обладают обеими реактивностями.

Рис. 30. — (Опыт 20.IV.1940.) Собака 17 кг. Люминал. Героин. Удаленные надпочечники. Вверху: общее давление. Внизу: рекуррентное давление в бедренной вене. Ацетилхолин вызывает до атропина гипотонию, после атропина гипертонию. После атропина, подавляющего парасимпатикомиметическое прямое действие ацетилхолина, сохраняется только симпатикомиметическое действие симпатина, освобождение которого обязано ацетилхолину.

Рис. 31. — Кошка. Удаленные надпочечники. Вверху: кровяное давление. Внизу: мигательная перепонка. Время: 30 секунд. Кокаинизация животного для сенсибилизации мигательной перепонки к действию адреналина. Атропинизация животного для выключения всякого парасимпатикомиметического действия как адреналина, так и ацетилхолина. 25 γ адреналина и 2 γ ацетилхолина вызывают общую гипертонию и сокращение мигательной перепонки на много более значительное, чем та же доза адреналина без ацетилхолина. После атропина остается только симпатикомиметический эффект симпатина, освобождение которого вызвано ацетилхолином.

Рис. 32. — Конечная подвздошная кишка морской свинки (продольное волокно). Оксигенированный раствор Тироде 38°. Явление кумуляции, привыкания и обратного действия (торможение), обязанное действию дозы 1 γ ацетилхолина, примененной повторно 26 раз. Явление привыкания и торможения вызвано действием симпатина, освобождение которого обязано ацетилхолину, эффекты которого антагонистичны эффектам ацетилхолина.

В и С. Явление обратного действия больше не наступает, если орган предварительно обрабатывается препаратом 883 F, подавляющим действие симпатина, освобождение которого вызвано ацетилхолином, несмотря на то, что доза вводится повторно 40 раз (вместо 26).

Д. Явление кумуляции не наступает, если орган предварительно обрабатывается атропином, подавляющим парасимпатикомиметическое действие ацетилхолина, но позволяющим образование симпатина, вызывающего явление обратного действия. При добавлении препарата 883 F торможение исчезает, откуда следует, что явление вызвано симпатином.

Рис. 33. — Конечная подвздошная кишка морской свинки (продольное волокно). Оксигенированный раствор Тироде 38°.

А. Явление кумуляции, привыкания и обратного действия (торможение), вызванное дозой 3 γ ацетилхолина, примененной повторно 26 раз.

В и С. При обработке органа атропином явления кумуляции не наступает больше, но обратное действие более выраженное: парасимпатикомиметическое действие ацетилхолина не наступает и остается только тормозящее действие симпатина.

После введения препарата 883 F (подавляющего симпатикомиметическое действие симпатина) и атропина (подавляющего парасимпатикомиметическое действие ацетилхолина) те же дозы ацетилхолина, примененные таким же образом не вызывают больше никакого действия (правая часть кривой С).

Рис. 34. — Подвздошная кишка кролика. Раствор Тироде 38°. Амфомиметизм иона Ca.

Небольшая доза $CaCl_2$ (0,02), эффект которой является амфомиметическим с парасимпатическим преобладанием, возбуждает орган, так как парасимпатикомиметическое действие иона K, вмешательство которого вызвано Ca, преобладает над собственным симпатикомиметическим действием иона Ca. Более высокая доза $CaCl_2$ (0,1), эффект которой амфомиметический с симпатическим преобладанием, вызывает торможение, так как собственное симпатикомиметическое действие иона Ca преобладает над парасимпатикомиметическим действием K, вмешательство которого вызвано ионом Ca.

Рис. 35. — Подвздошная кишка белой крысы. Раствор Тироде 38°. Амфомиметизм иона K.

Небольшая доза KCl (амфомиметическая с симпатическим преобладанием) вызывает торможение, потому что симпатикомиметическое действие иона Ca, вмешательство которого вызвано ионом K, преобладает над собственным парасимпатикомиметическим действием иона K. Более высокая доза KCl (амфомиметическая с парасимпатическим преобладанием) вызывает возбуждение, потому что собственное парасимпатикомиметическое действие иона K преобладает над симпатикомиметическим действием иона Ca, вмешательство которого вызвано ионом K.

Рис. 36. — Девственная матка морской свинки. Раствор Тироде 38°. Обратное действие иона Ca после обработки органа посредством KCl.

Кривая слева. Небольшая доза $CaCl_2$ (амфомиметическая с парасимпатикомиметическим преобладанием) вызывает возбуждение, и более высокая доза (амфомиметическая с симпатическим преобладанием) вызывает торможение органа (см. легенду рис. 34).

Средняя кривая. Тот же орган обрабатывается предварительно 0,2 KCl, повышающим парасимпатикомиметическую реактивность в отношении иона K. Та же доза $CaCl_2$ (0,2), оказавшая амфомиметический эффект с симпатическим

преобладанием, тормозящий (кривая слева), становится после KCI амфомиметической с парасимпатическим преобладанием и вызывает возбуждение. Необходима доза 0,5 $CaCI_2$, чтобы получить амфомиметический эффект с симпатическим преобладанием (тормозящий).

Парасимпатикомиметическая реактивность в отношении иона К повышена действием KCI и вследствие этого изомиметическая точка сдвинута вправо. Доза 0,2 $CaCI_2$, бывшая до обработки KCI амфомиметической с симпатическим преобладанием, становится амфомиметической с парасимпатическим преобладанием и вызывает возбуждение (см. схему амфомиметизма иона Са).

Кривая справа. Орган обрабатывается более высокой дозой KCI (0,35). При помощи 0,4 $CaCI_2$ получается возбуждение и доза 0,5, которая на средней кривой была амфомиметической с симпатическим преобладанием (тормозящей), становится изомиметической (с заметным эффектом).

Рис. 37. — Подвздошная кишка белой крысы. Раствор Тироде 38°. 0,05 KCI (амфомиметическая доза с симпатическим преобладанием) вызывает торможение, обязанное амфомиметическому эффекту с симпатическим преобладанием этой дозы. Симпатикомиметическое действие иона Са, вмешательство которого вызвано ионом К, преобладает над собственным парасимпатикомиметическим действием иона К. Кофеин (0,04) выключает парасимпатикомиметическую реактивность в отношении иона К и препятствеют возбуждающему действию иона К. Таким образом симпатикомиметическое действие иона Са, вмешательство которого вызвано ионом К, не уравновешивается больше парасимпатикомиметическим действием иона К. Та же доза KCI вызывает более значительное торможение (более длительное).

Рис. 38. — Подвздошная кишка белой крысы. Раствор Тироде 38°. Обратное действие иона Са при амфомиметической дозе с парасимпатическим преобладанием после кофеина.

Небольшая доза $CaCI_2$, обладающая амфомиметическим действием с парасимпатическим преобладанием, вызывает сокращение органа, так как парасимпатикомиметическое действие иона К, вмешательство которого вызвано ионом Са, преобладает над собственным симпатикомиметическим действием иона Са. После кофеина, который препятствует парасимпатикомиметическому действию иона Са, эта доза $CaCI_2$ становится исключительно симпатикомиметической и вызывает торможение.

Рис. 39. — Подвздошная кишка белой крысы. Раствор Тироде 38°. Усиление тормозящего действия иона Са в амфомиметической дозе с симпатическим преобладанием после кофеина.

Амфомиметическая доза с симпатическим преобладанием $CaCI_2$ вызывает торможение, так как собственное симпатикомиметическое действие иона Са преобладает над парасимпатикомиметическим действием иона К, вмешательство которого вызванно ионом Са.

Однако это торможение уменьшено обратным действием (возбуждающим) вызванным ионом К. При помощи кофеина выключается парасимпатикомиметическое действие иона К: та же доза $CaCI_2$ становится исключительно симпатикомиметической и вызывает более сильное торможение, чем до кофеина.

Рис. 40. — Подвздошная кишка кролика. Раствор Тироде 38°. Усиление возбуждающего действия иона К при помощи хинина.

Амфомиметическая доза с парасимпатическим преобладанием KCI вызывает сокращение, потому что собственное парасимпатикомиметическое действие (возбуждающее) иона К сильнее симпатикомиметического (тормозящего) действия иона Са, вмешательство которого вызвано ионом К. Возбуждающее действие иона К (амфомиметическое с парасимпатическим преобладанием) уменьшено тормозящим действием иона Са, вмешательство которого вызвано ионом К. Выключается симпатикомиметическое действие иона Са. Ион К становится исключительно парасимпатикомиметическим и производит более сильное возбуждение, чем до хинина.

Рис. 41. — Подвздошная кишка кролика. Раствор Тироде 38°.

Превращение тормозящего действия $CaCl_2$ в амфомиметической дозе с симпатическим преобладанием при помощи хинина в возбуждающее. После кофеина та же доза $CaCl_2$ вновь становится тормозящей (см. легенду предыдущих рисунков).

Рис. 42. — Теория реципрокной иннервации (Бейлиса) и теория амфотропизма с преобладанием (Даниелополу) в механизме депрессорного и прессорного рефлекса.

Бейлис. Депрессорный рефлекс является результатом возбуждения парасимпатического центра и торможения симпатического центра; прессорный рефлекс обязан возбуждению симпатического центра и торможению парасимпатического центра.

Даниелополу. Депрессорный рефлекс является результатом возбуждения парасимпатических и симпатических центров с преобладанием парасимпатических центров; прессорный рефлекс обязан возбуждению парасимпатических и симпатических центров с преобладанием симпатических центров.

D. DANIELOPOLU
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE LA RÉPUBLIQUE POPULAIRE ROUMAINE

PROBLÈMES
DE
„PHARMACODYNAMIE NON SPÉCIFIQUE“

I^er Volume

BASES DE LA „PHARMACODYNAMIE NON SPÉCIFIQUE“ ET DE LA „THÉRAPEUTIQUE NON SPÉCIFIQUE“

Le „mécanisme cortico-endocrino-effecteur“
et le „mécanisme antagoniste interstimulant“
dans la pharmacodynamie et la thérapeutique non spécifiques

(RÉSUMÉ)

A. *Principes de la « Pharmacodynamie non spécifique ». Mécanisme cortico-endocrino-effecteur et mécanisme de l'antagonisme interstimulant dans l'action des médicaments et des agents physiques*

Les recherches de pharmacodynamie humaine et expérimentale entreprises par l'Auteur entre 1911 et 1931 l'ont conduit à émettre à cette dernière date, l'hypothèse d'après laquelle certains médicaments agissent en influençant les facteurs naturels. L'Auteur a vérifié cette hypothèse par de nombreuses recherches et il est arrivé, en 1924, à une nouvelle orientation de la pharmacodynamie, qu'il a proposé d'appeler la « pharmacodynamie non spécifique ». Les deux principes de base de la pharmacodynamie non spécifique sont les suivants:

1. *Beaucoup de médicaments et agents physiques ont deux actions: une action non spécifique qui s'exerce en influençant l'action des facteurs naturels (médiateurs chimiques, ions, vitamines, hormones, ferments, etc.) et qui peut être la même pour des médicaments et des agents physiques différents, et une action propre ou spécifique qui, en général, est différente d'un médicament à l'autre.*

2. Les médicaments introduits dans l'organisme *agissent sur le système nerveux, sur le système endocrinien et sur le système effecteur des organes terminaux et les trois actions sont interdépendantes.*

Malgré le grand nombre de recherches faites par l'Auteur et ses collaborateurs durant les dix dernières années, il considère ce livre comme une introduction à l'étude de la « pharmacodynamie non spécifique ». Dans le premier fascicule, l'Auteur n'explique que les principes de cette nouvelle orientation de la pharmacodynamie et donne quelques exemples qui résument les publications antérieures. Les fascicules qui suivront contiendront en détail toutes les recherches faites par l'Auteur et ses collaborateurs sur chaque médicament, accompagnées d'une riche documentation graphique.

L'Auteur distingue une « pharmacodynamie non spécifique normale » et une « pharmacodynamie non spécifique pathologique ». La première étudie l'action des médicaments et des agents physiques sur l'organisme normal et la seconde, cette même action sur l'organisme pathologique. La « thérapie non spécifique » est basée sur les principes de la pharmacodynamie non spécifique. Elle comprend: la *thérapie activante* ou *ergothérapie*, la *thérapie frénatrice* ou *frénothérapie* et la *thérapie mixte.*

I. P. Pavlov a soutenu que l'organisme fonctionne comme un tout entier, coordonné par l'écorce cérébrale qui le met en relation avec le milieu extérieur.

L'Auteur résume sa *théorie de l'équilibre des fonctions de l'organisme* (basée sur *les trois lois fondamentales* qui règlent l'équilibre des fonctions de l'organisme (1928) et sur le *schéma*

anatomo-physiologique du mécanisme de régulation des fonctions de l'organisme, établi par l'Auteur en 1928).

L'équilibre se maintient grâce à deux forces antagonistes qui se stimulent réciproquement (antagonisme interstimulant), dont l'une prédomine sur l'autre, ou par un mécanisme analogue. C'est sur les bases des trois lois fondamentales de l'équilibre et du schéma anatomo-physiologique que l'on doit entreprendre les recherches en physiologie, pathologie, pharmacodynamie et thérapeutique. Dans tous ces domaines il faut étudier le *mécanisme cortico-endocrino-effecteur,* c'est-à-dire l'interrelation du système nerveux, du système endocrinien et du système effecteur et le *mécanisme de l'antagonisme interstimulant* qui maintient l'équilibre des fonctions de l'organisme. Ces deux mécanismes doivent être étudiés ensemble.

B. *Sur les différents processus qui se produisent dans la cellule effectrice de l'organe terminal, dans la cellule nerveuse et dans la cellule endocrine*

1. Insuffisance de nos moyens d'étude. Sur le tracé des phénomènes mécaniques de la fibre musculaire, on ne peut apprécier les résultats que d'après le *raccourcissement* ou d'après le *relâchement* de l'organe. Mais ces deux effets peuvent correspondre à plusieurs processus (contraction, relâchement, contracture, paralysie). Il faut faire une distinction entre ces différents phénomènes d'après les conditions où ils se produisent.

2. Phénomènes normaux. *a) Cellule effectrice* (fibre musculaire). L'Auteur a décrit: une réactivité parasympathomimétique vis-à-vis de l'Ach (RP-mim-Ach), une réactivité sympathomimétique vis-à-vis de la Sy (RS-mim-Sy), une réactivité parasympathomimétique vis-à-vis de l'ion K (RP-mim-K), une réactivité sympathomimétique vis-à-vis de l'ion Ca (RS-mim-Ca) et une réactivité vis-à-vis de l'histamine (RH).

Chaque organe terminal musculaire possède deux réactivités positives (R+) et deux réactivités négatives (R—). Le rapport entre la R+ et la R— est appelé rapport interréactionnel (RIR). Les phénomènes normaux qui se produisent dans la cellule effectrice sont le *phénomène d'excitation,* qui donne la *contraction,* et le *phénomène d'inhibition,* qui donne le *relâchement.* Les deux sont des phénomènes *actifs:* le phénomène d'excitation est le résultat de la réponse de la R+ à un facteur efficient excitateur et le phénomène d'inhibition est le résultat de la réponse de la R— à un facteur efficient inhibiteur.

b) Cellule nerveuse et cellule chromaffine. Réactivité positive qui répond au phénomène d'excitation.

3. Phénomènes pathologiques. a. Fibre effectrice. *a) Phénomènes pathologiques du premier degré* provoqués par l'action non spécifique des médicaments et des agents physiques. Ce sont: le phénomène d'*excito-frénation* qui donne un relâchement, d'*inhibo-frénation* qui donne une contraction et le phénomène d'*activation* qui est toujours double, avec prédominance. Ces phénomènes sont généralement ordonnés dans un seul sens. Les phénomènes de frénation empêchent l'un des facteurs antagonistes, laissant l'autre intact. Les phénomènes d'activation favorisent les deux facteurs antagonistes, mais toujours l'un plus que l'autre. Ils produisent un déséquilibre dans l'antagonisme. Ils sont toujours rapidement réversibles et ne s'accompagnent jamais de phénomènes d'égalisation ou paradoxaux.

Ces phénomènes que l'Auteur a pu provoquer par les médicaments et les agents physiques, ont également été constatés en pathologie. Exemple: frénation vis-à-vis de l'Ach pendant la fièvre.

b) Phénomènes pathologiques du deuxième degré provoqués par l'action spécifique des médicaments. L'Auteur n'a trouvé jusqu'à présent que le *phénomène d'épuisement (épuisement direct paralytique, épuisement transliminaire en contracture* et *épuisement transliminaire en paralysie).* Aréactivité complète de la cellule vis-à-vis des facteurs naturels, excitateurs et inhibiteurs, et vis-à-vis des substances étrangères comme le chlorure de Ba. Cet état est précédé par différents phénomènes: *phénomène d'égalisation, phénomène paradoxal de degré, phénomène paradoxal de sens, phénomène paradoxal synergique de sens.*

Tous ces phénomènes entrent dans la catégorie des phénomènes décrits par Vvedenski sur le nerf. On les rencontre en pathologie. L'Auteur explique la fin de l'accès d'asthme, de l'accès épileptique, etc., par un phénomène d'épuisement transliminaire paralytique de l'arc réflexe, qui conduit ce que l'Auteur a décrit sous le nom de cercle vicieux réflexe, ainsi que des cellules effectrices. Il explique la fin de la claudication intermittente par un épuisement transliminaire de l'arc réflexe qui conduit le cercle vicieux réflexe avec contracture du muscle. Les phénomènes du type Vvedenski doivent se produire en pathologie.

c) Phénomènes pathologiques du troisième degré. Aréactivité complète et irréversible de la cellule. Mort de la cellule.

b. Neurone. Phénomène d'*activation* par la digitale, la strychnine, le cardiazol, vis-à-vis de l'Ach; phénomène de *frénation* par les hypnotiques vis-à-vis de l'Ach; phénomène d'*épuisement transliminaire* après une forte excitation, produite par exemple, par le cardiazol.

c. Cellule chromaffine. Mêmes réactions que celles du neurone. L'Auteur a pu obtenir le phénomène d'égalisation et paradoxal.

C. *Schéma du mécanisme anatomo-physiologique de régulation des facteurs de l'organisme. Théorie de l'équilibre des facteurs de l'organisme*

1° — Les fonctions de l'organisme sont équilibrées grâce à deux mécanismes: le *mécanisme antagoniste interstimulant* et le *mécanisme cortico-endocrino-effecteur* (circulaire amphotrope). Les deux mécanismes sont interdépendants: le mécanisme cortico-endocrino-effecteur coordonne le mécanisme antagoniste interstimulant lequel entretient le tonus du mécanisme cortico-endocrino-effecteur.

Le mécanisme antagoniste interstimulant suit les trois lois fondamentales qui règlent les fonctions de l'organisme: la *loi de l'amphomécanisme* (amphomimétisme, amphotropisme, amphofrénation, réciprocité antagoniste interendocrine), la *loi des prédominances* (règle des petites et des grandes doses, et règle du rapport interréactionnel) et la *loi du mécanisme circulaire.*

Le mécanisme cortico-endocrino-effecteur suit la *règle de l'interdépendance des trois systèmes,* la *règle de la prédominance d'un système sur l'autre,* et la *règle du synergisme et de l'antagonisme.*

2° — L'Auteur résume sa conception et le schéma qu'il a établi en 1928 sur le mécanisme de régulation des fonctions de l'organisme. (Voir les légendes des figures 1 et 2).

Il a proposé deux classifications des organes terminaux contractiles.

Première classification

a) Organes excités par l'Ach et inhibés par la Sy (organes Ach+Sy—) telles la musculature bronchique, digestive, utérine, urinaire, biliaire, coronarienne et la musculature volontaire.

b) Organes excités par la Sy et inhibés par l'Ach (organes Sy+Ach—): myocarde et vaisseaux de la circulation générale.

c) Organes excités par l'Ach et par la Sy (organes Ach+Sy+) telles la membrane nictitante du chat et la musculature lisse de la rate.

Deuxième classification

a) Organes excités par le P et inhibés par le S (organes P+S−) tels la musculature bronchique, digestive (à l'exception de la fibre longitudinale de l'iléon terminal de cobaye), urinaire, biliaire, coronarienne, l'utérus gravide de cobaye et la musculature volontaire.

b) Organes excités par le S et inhibés par le P (organes S+P−): myocarde et vaisseaux de la circulation générale.

c) Organes excités en même temps par le P et par le S (organes P+S+) comme la fibre longitudinale de l'iléon terminal de cobaye, la vésicule séminale, l'utérus vierge de cobaye et de lapin, la musculature de la veine porte.

d) Organes excités exclusivement par le S (organes S+) comme la membrane nictitante du chat et la musculature lisse de la rate.

Cette classification ne comprend que les organes musculaires. Les glandes exocrines sont excitées par le S et par le P (avec différence qualitative dans les sécrétions).

Les stimulants naturels principaux des glandes endocrines et des neurones sont l'Ach et l'ion K.

L'Auteur a décrit pour l'organe terminal musculaire plusieurs réactivités: *a) réactivité P-mim vis-à-vis de l'Ach* (RP-mim-Ach); *b) réactivité S-mim vis-à-vis de la Sy* (RS-mim-Sy); *c) réactivité P-mim vis-à-vis de l'ion K* (RP-mim-K) et *d) réactivité S-mim vis-à-vis de l'ion Ca* (RS-mim-Ca). Il décrit une *réactivité* à part *vis-à-vis de l'histamine* (RH).

La réactivité, tant des organes terminaux que du tissu nerveux, est entretenue par les hormones et les vitamines.

La réactivité générale de l'organisme est la capacité de réaction de l'organisme entier à différents facteurs. A l'état normal, les trois systèmes (nerveux, endocrinien et effecteurs), réagissent vis-à-vis des facteurs naturels et des facteurs externes. Les facteurs pathogènes mettent en action la réactivité de l'organisme entier. L'action des médicaments et des agents physiques suit la même règle.

D. *L'antagonisme et le synergisme, à la lumière de la théorie de l'équilibre des fonctions de l'organisme, de D. Danielopolu*

Etymologiquement et tels qu'on les emploie habituellement, *synergisme* signifie action de même sens et *antagonisme* action de sens contraire de deux facteurs. Les trois lois fondamentales qui règlent les fonctions de l'organisme, lois établies par D. Danielopolu en 1928, et les phénomènes d'amphomimétisme, d'amphofrénation et d'amphotropisme qu'il a décrits et qui sont à la base de sa théorie de l'équilibre des fonctions de l'organisme, montrent que dans l'organisme le phénomène d'antagonisme doit être compris dans un tout autre sens que celui où il est employé couramment. Les auteurs dont les recherches ont précédé celles de Danielopolu, considéraient l'antagonisme entre la fonction sympathique et la fonction parasympathique dans le sens étymologique, c'est-à-dire la *lutte entre deux forces qui tendent à s'annihiler l'une l'autre.* C'est *l'antagonisme pur* ou *vrai.* Danielopolu soutient qu'il n'y à pas d'antagonisme vrai ou pur dans l'action du S et du P, et il décrit *l'antagonisme interstimulant.*

Avant Danielopolu, on considérait la fonction S et la fonction P comme tout à fait indépendantes l'une de l'autre. Prenant comme exemple la fibre vasculaire, le S raccourcit cette fibre et le P l'allonge: il s'agirait là, par conséquent, d'un phénomène d'antagonisme vrai, de la lutte entre deux forces de sens contraire qui tendent à s'annihiler l'une l'autre.

Danielopolu a démontré en 1940 le phénomène de *stimulation réciproque* entre la fonction sympathique et la fonction parasympathique. La Sy provoque la libération d'Ach

et l'Ach, la libération de Sy. La force excitatrice déclenche par conséquent la force inhibitrice (qui met une limite au phénomène d'excitation) et la force inhibitrice déclenche la force excitatrice (qui met une limite au phénomène d'inhibition). Dans *l'antagonisme interstimulant*, à côté de la lutte entre deux forces de sens contraire, il y a le *phénomène de réciprocité*, chaque force faisant appel à la force antagoniste et limitant elle-même son intensité d'action. *L'antagonisme vrai ne comprend que la notion d'adversité, alors que l'antagonisme interstimulant comprend encore la notion de réciprocité.*

Dans l'antagonisme interstimulant la *lutte* entre les deux forces antagonistes est contrebalancée par *l'activation réciproque* entre les deux forces. L'antagonisme interstimulant est un antagonisme de prédominance tout à fait différent de l'antagonisme vrai. L'antagonisme vrai est *déséquilibrant*, alors que l'antagonisme interstimulant est *équilibrant*. L'antagonisme vrai ne peut jamais se transformer en synergisme, alors que l'antagonisme interstimulant peut se transformer en synergisme. *Il n'y a jamais d'antagonisme vrai dans l'organisme: tous les phénomènes d'antagonisme sont interstimulants.* L'antagonisme interstimulant ne se transforme jamais dans l'organisme en antagonisme vrai.

L'Auteur apporte de nombreuses preuves à l'appui de sa conception sur l'antagonisme interstimulant. Il expose le mécanisme de l'amphomimétisme, de l'amphofrénation, de l'amphotropisme, de la réciprocité antagoniste interendocrine, phénomènes décrits par l'Auteur et qui ne pourraient pas s'expliquer par l'antagonisme vrai. Ils s'expliquent par contre par l'antagonisme interstimulant de Danielopolu.

E. *Détails sur les principes de la pharmacodynamie non spécifique. Thérapie non spécifique*

1. L'action non spécifique s'exerce:

a) en augmentant ou en diminuant certaines réactivités de la cellule de l'organe terminal et en favorisant ou en empêchant de cette manière l'action des facteurs naturels;

b) en augmentant ou en diminuant la réactivité des neurones ou des cellules endocrines vis-à-vis des facteurs naturels et de leur influence;

c) en inactivant les ferments (cholinestérase et facteurs adrénoxydants) et en favorisant de cette manière l'action de l'Ach et de la Sy;

d) en provoquant la libération des médiateurs chimiques (comme dans l'action acétylcholinergique des antigènes).

2. Les médicaments influencent, sur l'organe terminal, plusieurs facteurs végétatifs naturels à la fois et l'effet obtenu est dû à la prédominance d'action.

3. Les effets obtenus sur un organe terminal dépendent de la dose et du rapport interréactionnel.

4. L'action spécifique est évidente, spécialement avec les grandes doses (toxiques), qui rendent les organes insensibles aux facteurs naturels.

5. Sous le nom de médicaments, on comprend un grand nombre de substances. L'Auteur y englobe également les antigènes qui ont aussi une action non spécifique et une action spécifique.

Les effets produits par les médicaments et les agents physiques influencent le mécanisme cortico-endocrino-effecteur et le mécanisme de l'antagonisme interstimulant. L'Auteur décrit un *mécanisme cortico-endocrino-effecteur synergique* lorsque les actions sur les centres nerveux, les glandes endocrines et le tissu effecteur sont de même sens, et un *mécanisme cortico-endocrino-effecteur antagoniste* lorsque ces actions sont de sens opposé. Exemple: action de l'Ach, de la digitale, de l'atropine. Il s'agit de l'action de ces médicaments introduits dans a circulation. L'Auteur étudie ensuite l'action sur les trois tissus d'un médicament appliqué localement et agissant par l'intermédiaire des voies de liaison entre les trois systèmes.

L'Auteur classe les médicaments en *activants*, *frénateurs* et en même temps, *activants et frénateurs*. Les médicaments activants sont: les *médicaments activants excitateurs* et les *médicaments activants inhibiteurs*.

Il décrit dans l'action frénatrice des médicaments une *action sympathofrénatrice vis-à-vis de l'Adr et de la Sy* (S-frén-Sy), une *action sympathofrénatrice vis-à-vis de l'ion Ca* (S-frén-Ca), une *action parasympathofrénatrice vis-à-vis de l'Ach* (P-frén-Ach), une *action parasympathofrénatrice vis-à-vis de l'ion K* (P-frén-K) et une *action histamino-frénatrice* (H-frén).

Dans l'*ergothérapie*, on emploie les médicaments activants et dans la *frénothérapie*, les médicaments frénateurs. L'Auteur décrit encore la *thérapie mixte* activante et frénatrice.

F. *Synergisme et antagonisme dans la pharmacodynamie classique*

La conception de la pharmacodynamie courante sur les phénomènes de synergisme et d'antagonisme est erronée. La pharmacodynamie non spécifique prouve que deux médicaments considérés synergiques peuvent être, dans certaines conditions, antagonistes (suivant les doses, les tissus, etc.) et deux médicaments considérés antagonistes peuvent, de même dans d'autres conditions, être synergiques. On expose les cas de l'antagonisme et du synergisme entre la caféine et la quinine, entre la digitale et la caféine et entre la digitale et la quinine.

L'antagonisme entre deux médicaments est en réalité dû à l'influence de ces médicaments sur l'antagonisme interstimulant. L'antagonisme vrai n'existe pas dans l'organisme.

L'Auteur soutient qu'il faut examiner en même temps le mécanisme cortico-endocrino-effecteur antagoniste et synergique d'un seul médicament en rapport avec l'antagonisme et le synergisme entre deux médicaments.

L'Auteur décrit des *médicaments qui sont en même temps activants et frénateurs, appartenant à plusieurs catégories.*

a) Il y a des médicaments qui diminuent la réactivité vis-à-vis de l'Ach de l'organe terminal et, par conséquent, empêchent l'action de l'Ach et qui, en même temps, inactivent la cholinestérase et favorisent de cette manière l'action de l'Ach. L'effet dépend de la prédominance d'une action sur l'autre. C'est pour cette raison que les petites doses d'atropine favorisent et les grandes doses empêchent l'action de l'Ach.

b) La musculature volontaire se différencie quelquefois de la musculature végétative. Il y a des médicaments qui empêchent l'action de l'Ach sur la musculature végétative et qui la favorisent sur la musculature volontaire.

c) L'atropine empêche l'action de l'Ach sur la musculature volontaire et favorise, par contre, l'action de l'ion K.

G. *Pharmacodynamie non spécifique de quelques médicaments*

1. *Médicaments digitaliques.* L'Auteur a démontré que parmi les nombreux médicaments signalés comme ayant une action digitalique, il y en a beaucoup qui ne peuvent être considérés comme tels. Des médicaments dits digitaliques examinés par l'Auteur, seuls la *digitale*, les *strophantines* et l'*helleborus* méritent le nom de médicaments digitaliques (MD). L'adonis, la convallaria, la périploca, le violet de méthyle, la vératrine, les sels de barium, ne méritent pas ce nom. Mais l'Auteur ajoute qu'il y a des médicaments considérés comme digitaliques qu'il n'a pas encore examinés et qu'il est certain que plusieurs de ces médicaments peuvent entrer dans le groupe des MD.

L'Auteur a proposé la définition suivante des MD.

Les MD sont des substances qui, à la dose thérapeutique, ont la propriété de former, avec le protoplasma de toutes les cellules (organes terminaux, neurones, cellules endocrines), une combinaison durable (mais réversible avec les doses thérapeutiques), phénomène qui (avec les doses thérapeutiques) favorise l'action sur la cellule de tous les facteurs naturels et surtout des facteurs excitateurs, à l'exception du système embryonnaire du cœur, où ils favorisent davantage l'action des facteurs inhibiteurs et grâce à laquelle ces substances ont sur le cœur (aux doses thérapeutiques) une action chronodromotrope négative et bathmotonoinotrope positive, phénomène qui, sur la cellule endocrine et la cellule nerveuse, favorise l'action des facteurs excitateurs.

Cette définition est donné pour les doses thérapeutiques. Les petites doses (subthérapeutiques) de MD ont une action inverse. Avec les doses toxiques surviennent des effets irréversibles (action spécifique) qui empêchent en général toute action des facteurs naturels.

Les effets activants des MD sur la cellule effectrice de l'organe terminal sont dus, d'un côté, à l'augmentation de la réactivité positive (R+) aussi bien que de la réactivité négative (R—), prédominant sur la première, à l'exception du système embryonnaire du coeur, où la prédominance se produit sur la R— ; ils sont dus en même temps à l'action inactivante des MD sur la cholinestérase et les facteurs adrénoxydants. Les effets activants des MD sur la cellule nerveuse et sur la cellule endocrine sont dus à l'augmentation de la réactivité de ces cellules vis-à-vis des stimulants naturels (Ach, K, etc.) de ces cellules et à leur action inactivante sur la cholinestérase.

L'Auteur donne une série de détails sur l'action non spécifique des MD (consulter les publications antérieures et le texte roumain de ce mémoire). Il démontre pourquoi il ne peut pas considérer comme MD: l'adonidine, la convallamarine, la périplocine, le violet de méthyle e le krystall-violet, les sels de barium et la vératrine. Ces médicaments ne correspondent pas à la définition donnée par l'Auteur.

2. *Esérine.* Les recherches de l'Auteur, commencées en 1921 et développées ces derniers temps, montrent que l'action de l'ésérine est beaucoup plus complexe.

Action non spécifique: a) L'ésérine favorise l'action de l'Ach en augmentant la RP-mim vis-à-vis de l'Ach de la cellule et en inactivant la Ch-Est; *b)* elle favorise l'action de la Sy en augmentant la RS-mim de la cellule et en inactivant les facteurs adrénoxydants; *c)* elle favorise l'action de l'ion K et de l'ion Ca.

Action spécifique! contracture du coeur, paralysie de l'intestin.

3. *Chlorure de tétraéthylammonium (Etamon).* Action favorisante vis-à-vis de l'Ach sur l'organe terminal et sur l'action de l'Ach et de l'ion K sur l'adrénalino-secrétion. Action spécifique: très toxique.

4. *Vitamines.* Suivant la conception de l'Auteur, les vitamines et les hormones ont, en dehors de leur *action spécifique,* différente d'une vitamine ou d'une hormone à l'autre, une *action non spécifique* qui s'exerce en influençant l'action des facteurs naturels qui règlent les fonctions de l'organisme. L'Auteur démontre que la vitamine C et la vitamine H' exagèrent, sur l'organe terminal, tant les R+ que les R— et surtout les premières. A petite dose, la prédominance est inverse. La vitamine C inactive non seulement les facteurs adrénoxydants, favorisant ainsi l'action de la Sy, mais aussi la Ch-Est (favorisant par conséquent l'action de l'Ach aussi). Les recherches de cette action sur la vitamine H' sont encore en cours.

Quelques-unes des recherches de l'Auteur le conduisent à croire que ces deux vitamines favorisent aussi, sur la cellule endocrine et sur la cellule nerveuse, l'action de leurs facteurs stimulants naturels.

Ces deux vitamines sont des *substances activantes excitatrices.*

5. *Alcool éthylique.* Par son action non spécifique, l'alcool jusqu'à une certaine dose

est une substance activante. A partir d'une certaine dose, commence l'action spécifique qui empêche l'action des facteurs naturels.

6. *Antigènes.* Tout antigène introduit dans l'organisme provoque une libération d'Ach: action acétylcholinergique (voir le texte roumain et les publications antérieures).

7. *Yohimbine, ergotamine, 883 F, 933 F.* Toutes ces substances sont sympathofrénatrices vis-à-vis de l'Adr. Avec l'yohimbine, l'Auteur a obtenu également une action sympathofrénatrice vis-à-vis de l'ion Ca. Il est infiniment probable que les autres substances (883 F, 933 F, ergotamine) se comportent de la même manière vis-à-vis de l'ion Ca. Il est remarquable que toutes ces substances n'ont aucun action sympathofrénatrice vis-à-vis de l'Adr sur le myocarde, alors que l'yohimbine (et sans doute les 883 F, 933 F et l'ergotamine aussi) empêchent l'action de l'ion Ca aussi sur le myocarde.

8. *Quinine.* Action sympathofrénatrice vis-à-vis de l'ion Ca.

9. *Hyosciamine et scopolamine.* Action parasympathofrénatrice vis-à-vis de l'action de l'Ach.

10. *Pyramidon, caféine, atébrine, 2339 R-P, 3277 R-P, antistin.* Action parasympathofrénatrice vis-à-vis de l'Ach et de l'ion K et action histaminofrénatrice. Avec l'antistin, l'Auteur a obtenu, jusqu'à une dose assez forte, une action exclusivement histaminofrénatrice et, au-dessus de cette dose, une action histaminofrénatrice et parasympathofrénatrice vis-à-vis de l'Ach et de l'ion K.

11. *Cocaïne, tutocaïne, pantocaïne et novocaïne.* Action parasympathofrénatrice vis-à-vis de l'Ach et de l'ion K et action histaminofrénatrice.

12. *β-ionone et citral.* Action histaminofrénatrice, forte, parasympathofrénatrice vis-à-vis de l'Ach, plus faible, et parasympathofrénatrice vis-à-vis de l'ion K, encore plus faible.

13. *Solutions hypertoniques de NaCl et de glucose.* Action parasympathofrénatrice vis-à-vis de l'Ach, moins intense vis-à-vis de l'ion K et de l'H.

14. *Luminal.* Action parasympathofrénatrice vis-à-vis de l'Ach. N'empêche pas l'action de l'histamine.

15. *Atropine.* L'Auteur a démontré que cette substance a, sur tous les organes terminaux, une action parasympathofrénatrice et empêche de cette manière l'action de l'Ach et, en même temps, une action inactivante vis-à-vis de la Ch-Est et favorise de cette manière l'action de l'Ach (action anti-acétylcholinolytique). Les petites doses favorisent l'action de l'Ach (parce que la deuxième action prédomine sur la première); les doses plus grandes empêchent l'action de l'Ach (parce que la première action prédomine sur la seconde).

L'Auteur a démontré que l'atropine n'a sur le muscle végétatif aucune action vis-à-vis de l'ion K, alors qu'elle favorise son action sur le muscle volontaire.

16. *Hypnotiques.* Le luminal empêche l'action des stimulants naturels du neurone et de la cellule endocrine. Sur l'organe terminal (iléon, utérus) il empêche l'action de l'Ach. Par son action spécifique, le luminal paralyse l'organe et le rend insensible à tout facteur excitateur naturel (Ach, K, H) et même étranger ($BaCl_2$). Le luminal diminue la réactivité de la cellule chromaffine vis-à-vis de l'Ach.

Le chloral, par son action non spécifique, favorise sur l'organe terminal l'action des facteurs naturels excitateurs et, par son action spécifique, il est d'abord contracturant et ensuite paralysant. Il ne diminue pas la réactivité de la cellule chromaffine.

Le chloral a l'avantage d'avoir une action hypnotique à une dose qui ne touche pas aux fonctions du tissu endocrinien et de l'organe terminal. L'Auteur le recommande dans les expériences où l'on veut démontrer la nature nerveuse pure d'un phénomène.

17. *Histamine* (H). L'Auteur ne considère pas l'histamine comme médiateur chimique. Normalement l'H est, avec d'autres métabolites, le stimulant naturel des terminaisons sensi-

tives dans les tissus. L'H est en même temps vasodilatatrice. L'histamine ne prend pas localement part au mécanisme équilibrant de l'organisme, mais possède, par voie réflexe, un rôle régulateur, en stimulant les terminaisons sensitives tissulaires.

L'excitation antidromique d'un nerf sensitif provoque, au niveau des terminaisons sensitives, la libération d'H. Mais il s'agit là d'un phénomène anormal. Dans les états anormaux, l'H déclenche en état d'hyperconcentration, le *cercle vicieux réflexe*, décrit en 1924 par l'Auteur (angine de poitrine, artérites, hypertension, ulcère de l'estomac, asthme, etc.). C'est par l'H que se produisent à l'extrémité de la fibre sensitive, les *phénomènes antidromiques intraneuronal* et *interneuronal*, étudiés par l'Auteur. En état d'hyperconcentration, l'histamine excite presque tous les organes qui sont excités par l'Ach et inhibe presque tous les organes qui sont inhibés par l'Ach. Il y a des exceptions.

L'action propre de l'H est toujours excitatrice, mais elle déclenche l'intervention d'un second facteur que l'Auteur appelle le *facteur anti-H* et qui est antagoniste. L'effet excitateur ou inhibiteur de l'H dépend de la prédominance de l'action propre de l'H ou du facteur anti-H.

H. *Applications de la pharmacodynamie non spécifique dans les recherches de physiologie*

Les principes de la pharmacodynamie non spécifique servent beaucoup dans les recherches de physiologie et en général de médecine expérimentale.

1. L'Auteur décrit *l'épreuve de saturation des réactivités.* Les différentes réactivités de l'organe terminal, décrites par l'Auteur, sont: la RP-mim vis-à-vis de l'Ach (RP-mim-Ach), la RP-mim vis-à-vis de l'ion K (RP-mim-K), la RS-mim vis-à-vis de la Sy (RS-mim-Sy), la RS-mim vis-à-vis de l'ion Ca (RS-mim-Ca), la R vis-à-vis de l'histamine (RH).

L'Auteur n'a pas encore étudié la réactivité de l'organe terminal vis-à-vis des variations de l'équilibre acidobasique.

A l'aide de *substances frénatrices,* on peut supprimer, l'une après l'autre, chacune des différentes réactivités énumérées plus haut et étudier ensuite l'action de chaque facteur efficient. On supprime la RP-mim-Ach par l'atropine, la scopolamine ou l'hyosciamine; la RS-mim-Sy, par la 883 F, la 933 F, l'ergotamine ou l'yohimbine; la RP-mim-K par la caféine, l'atébrine, etc. (mais ces substances suppriment aussi l'action de l'Ach et de l'H); la RS-mim-Ca par la quinine; la RH par la caféine, le pyramidon, les 2339 R-P, 3277 R-P, l'antistin (mais ces substances suppriment aussi l'action de l'Ach et de l'ion K). Jusqu'à une assez grande dose, l'antistin supprime seulement la RH. Pour différencier un phénomène acétylcholinique d'un phénomène histaminique, on se sert des substances qui (comme l'atropine, la scopolamine et l'hyosciamine) suppriment seulement la RP-mim-Ach et de l'antistin qui, jusqu'à une certaine dose, ne supprime que la RH. Voir dans le texte roumain les autres procédés.

2. *Epreuve d'activation.* Pour augmenter la réactivité, l'Auteur se sert de la strophantine, de l'alcool éthylique, de l'ésérine, de la vitamine C, de la vitamine H′ (substances activantes).

3. *Epreuve d'activation et de saturation.* L'Auteur donne des exemples (voir le texte roumain).

Voir également dans le texte roumain:

4. *L'épreuve réactivante corticale de l'adrénalino-sécrétion ;*
5. *L'épreuve réactivante corticale du rapport interréactionnel de l'organe terminal ;*
6. *L'épreuve du choc paraphylactique cortical.*
7. *L'épreuve du choc paraphylactique intraveineux.*

8. *L'épreuve du seuil convulsivant à l'acétylcholine.*
9. *L'épreuve adrénalino-sécrétrice intraaortique.*
10. *L'épreuve cortico-endocrino-utérine.*

I. *Les médicaments et les agents physiques, considérés comme facteurs pathogènes*

L'Auteur croit qu'il faut considérer comme facteur pathogène tout facteur qui dérègle l'équilibre normal de régulation des fonctions de l'organisme. Les médicaments et les agents physiques provoquent un déséquilibre dans ces fonctions et on les emploie pour produire un déséquilibre de sens contraire à celui qui est dû aux facteurs pathogènes qui provoquent les maladies, dans le but de rétablir l'équilibre normal.

J. *Principes de pharmacodynamie non spécifique pathologique*

Dans les organes terminaux les états pathologiques sont très souvent le résultat des modifications du rapport interréactionnel (voir les publications antérieures). Les lésions aiguës diminuent et les lésions chroniques augmentent le RIR. Pour la cellule nerveuse et la cellule endocrine, les facteurs pathogènes modifient, en plus ou en moins, la R vis-à-vis des facteurs naturels. Les modifications du RIR dans l'organe terminal modifient la réaction de cet organe vis-à-vis des facteurs naturels et, par conséquent, leur R vis-à-vis des médicaments et des agents physiques, lesquels, par leur action non spécifique, agissent en influençant l'action des facteurs naturels.

K. *Application de la « Pharmacodynamie non spécifique » à la « Thérapeutique non spécifique »*

L'Auteur appelle « Thérapeutique non spécifique » la thérapeutique basée sur l'action non spécifique des médicaments et des agents physiques. Il démontre les progrès que réalise la thérapeutique en basant les procédés de traitement des maladies sur l'action non spécifique des médicaments et des agents physiques.

Les médicaments ont souvent une action très complexe parce qu'ils influencent plusieurs facteurs à la fois et ces facteurs peuvent être antagonistes. L'emploi thérapeutique est dirigé, dans ces cas, d'après la prédominance dans un sens ou dans l'autre de l'effet produit. L'Auteur indique trois méthodes: *a) méthode de l'antagonisme actif* (exemple: emploi de l'Adr pour combattre un phénomène acétylcholinique); *b) méthode de l'antagonisme passif* (exemple: emploi de l'atropine qui empêche l'action de l'Ach); *c) méthode de l'antagonisme actif et passif* (exemple: emploi de l'Adr après l'atropine pour combattre un phénomène acétylcholinique).

L'Auteur décrit les principes de l'*ergothérapie*, de la *frénothérapie* et de l'*ergo-frénothérapie.*

1° — *Emploi de l'adrénaline en thérapeutique.* L'Adr déclenche la libération d'Ach. L'emploi de l'Adr en thérapeutique suivant la *méthode de l'antagonisme actif* dans les syndromes acétylcholiniques peut provoquer des effets inverses à ceux poursuivis par l'Auteur, parce que l'Adr déclenche la libération d'Ach. Employée suivant la *méthode de l'antagonisme actif et passif* (Adr après atropine qui empêche l'action de l'Ach), l'Adr n'a pas cet inconvénient et peut être très efficace.

2° — *Traitement de l'asthme et d'autres affections paraphylactiques.* 1. *Méthode antagoniste active.* L'Adr déclenche la libération d'Ach et peut exagérer le choc paraphylactique (asthme, etc.).

2. *Méthode antagoniste passive (frénothérapie).* Suivant la conception de D a n i e l o p o l u, le choc paraphylactique est provoqué par la libération d'Ach; la libération d'histamine est secondaire au choc. L'atropine, l'hyosciamine, la scopolamine (action parasympathofrénatrice vis-à-vis de l'Ach) préviennent le choc. Du point de vue thérapeutique, il est préférable d'employer des substances qui empêchent en même temps l'action de l'Ach, de l'ion K et de l'histamine (2339 R-P, 3277 R-P, pyramidon, théophylline, caféine, etc.) et associer ces médicaments à l'atropine (hyosciamine ou scopolamine).

3. *Méthode antagoniste active et passive* (D a n i e l o p o l u): Adr après atropine, hyosciamine ou scopolamine.

4. *Méthode de désensibilisation de Besredka.* Elle peut provoquer un choc paraphylactique dangereux (même mortel).

5. *Méthode de décholinisation non spécifique* (D a n i e l o p o l u). Emploi d'un antigène non spécifique qui, par son action acétylcholinergique, épuise lentement le complexe acétylcholinique (C Ach) et décholinise les tissus. Pyréthothérapie (la fièvre diminue la concentration en C Ach des tissus et leur RP-mim vis-à-vis de l'Ach).

3° — *Traitement préventif du choc primaire.* L'Auteur démontre que le choc primaire est provoqué par l'action acétylcholinergique d'une protéine étrangère (sérum thérapeutique par exemple) injectée dans la veine en grande quantité. Il est prévenu par l'atropine, la caféine, etc., qui empêchent l'action de l'Ach.

4° — *Traitement de l'insuffisance myocardique chronique.* L'Auteur expose sa conception sur le mécanisme de production de l'insuffisance myocardique chronique (plusieurs cercles vicieux). Voir dans les publications antérieures l'action non spécifique des MD. Il décrit les différents types d'action des médicaments digitaliques dans l'insuffisance myocardique chronique:

1. *Action harmonieuse:* rapport harmonieux entre l'action chronodromotrope négative qui allonge la diastole et facilite l'irrigation du myocarde et l'action bathmotonoinotrope positive qui renforce le rythme. Les MD ont une *action bathmotonotrope positive directe* et une *action bathmotrope négative indirecte*, cette dernière se produisant par l'augmentation de la contractilité et le ralentissement du rythme qui améliore l'insuffisance d'irrigation sanguine du myocarde. Dans l'action harmonieuse des MD, la deuxième action prédomine sur la première.

2. *Action inverse* (décrite par D a n i e l o p o l u en 1922). Dans certains cas d'insuffisance myocardique très avancée, où l'excitabilité myocardique est très élevée, l'action bathmotonotrope positive directe prédomine sur l'action bathomotrope négative indirecte. Il en résulte une exagération de la tachyarythmie, une augmentation de l'insuffisance d'irrigation sanguine du myocarde et une aggravation de l'asystolie.

3. *Action dissociée.* Allongement très prononcé de la diastole ventriculaire, non compensée par une action systolique suffisante: aggravation de la dilatation cardiaque.

4. *Bloc atrio-ventriculaire.* L'Auteur étudie le traitement digitalique dans les cas de bloc atrio-ventriculaire complet ou incomplet.

Basé encore sur la « Pharmacodynamie non spécifique », l'Auteur démontre que l'on peut corriger l'efficacité des MD en associant d'autres *médicaments activants* et des *médicaments frénateurs.* En voici quelques exemples: *a)* en cas d'*action inverse* des MD, on associe des médicaments qui empêchent l'action bathmotrope positive directe de ces médicaments, tels la quinine et l'yohimbine, et des médicaments qui augmentent son action systolique (vitamine C, par exemple), dans le but de transformer l'action inverse en action harmonieuse; *b)* dans le cas où le ralentissement du rythme n'est pas suffisant, on associe l'ésérine qui, à une certaine dose, favorise l'action de l'Ach; *c)* dans le cas où le ralentissement auriculaire (asystolie avec rythme sinusal) ou ventriculaire (dans la fibrillation auriculaire) est trop intense,

on associe l'atropine, la scopolamine ou l'hyosciamine, qui empêchent l'action de l'Ach, ou la caféine, qui empêche l'action de l'Ach et de l'ion K; *d)* même association dans l'asystolie avec bloc A—V.

L'Auteur résume sa *méthode des doses fractionnées de strophantine* ou *méthode cumulative,* qu'il a proposée en 1909 et qui est employée dans tous les pays. Pouvons-nous augmenter la dose de 0,2 mg de strophantine (ouabaïne) pour chaque injection, dans les cas ou cette dose est insuffisante ? Avec les grandes doses (méthode de Fraenckel) la mort subite est dûe à l'accumulation d'Ach. Il faut penser qu'en faisant précéder la strophantine par l'atropine ou la caféine, qui empêchent l'Ach, on peut augmenter la dose.

L'Auteur montre que les petites doses d'un MD, par leur action tonoinotrope négative, peuvent aggraver l'insuffisance myocardique et que le point neutre entre les petites et les grandes doses se déplace vers le haut à mesure que l'insuffisance myocardique progresse.

Il démontre que dans l'insuffisance myocardique des maladies infectieuses fébriles, il y a hypoconcentration en complexe acétylcholinique et en complexe adrénalinique et hyporéactivité vis-à-vis de l'Ach et de la Sy, et surtout de l'Ach. C'est pour cette raison que les glycosides digitaliques qui ne sont pas hydrosolubles n'agissent pas et qu'il faut employer la strophantine (ouabaïne) qui est hydrosoluble et qui agit plus vite et d'une manière plus intense. Elle est mieux supportée que dans l'insuffisance myocardique chronique. Action faible des MD dans l'hypoamphotonie cachectique.

L'Auteur résume sa *méthode à l'atradrénostrophantine* en injection intracardiaque dans les cas d'arrêt du cœur (atropine + adrénaline + strophantine) et le traitement des états de choc suivant les principes de la « pharmacodynamie non spécifique ».

Les MD sont, d'après l'Auteur, hypotensifs dans l'*hypertension,* parce qu'ils favorisent l'action de l'Ach (bons résultats). Dans l'insuffisance myocardique des asthmatiques, les MD favorisant l'action de l'Ach, exagèrent les accès d'asthme. Il faut associer l'atropine ou la scopolamine ou l'hyosciamine (qui empêchent l'action de l'Ach) ou la caféine (qui empêche l'action de l'Ach, de l'ion K et de l'histamine).

Le traitement sous-cutané à l'Ach dans l'hypertension est inutile (l'Ach est inactivée sous la peau), ou trop peu efficace (même explication), ou peut augmenter la tension (résorption d'une certaine quantité qui stimule la sécrétion d'Adr.)

Le traitement intraveineux aux fortes doses d'Ach peut être dangereux. Il faut tenir compte de la « pharmacodynamie non spécifique » dans l'étude des accidents provoqués par *l'anesthésie.*

L'alcool éthylique est, jusqu'à une certaine dose, un médicament activant précieux pour élever les fonctions de l'organisme et pour favoriser les phénomènes d'immunité. Mais il favorise aussi les accidents paraphylactiques.

L'Auteur expose sa manière de voir sur la disparition des syndromes paroxystiques dans le courant de la fièvre et après l'anesthésie générale.

La thérapie par le sommeil donne d'excellents résultats. Il faut choisir entre les hypnotiques qui agissent sur les centres et sur l'organe terminal et les hypnotiques qui agissent seulement sur les centres.

La caféine (qui empêche l'action de l'Ach, de l'ion K et de l'H) et d'autres médicaments similaires peuvent être employés avec succès pour empêcher l'avortement spontané; les MD, qui favorisent l'action de l'Ach et de l'ion K, peuvent être employés pour favoriser l'involution utérine dans le post-partum.

Suit le point de vue de l'Auteur sur l'influence des hormones et des vitamines sur l'action des médicaments, ainsi que sur l'influence des médicaments sur l'action des hormones et des vitamines.

Il expose encore sa manière de voir dans la thérapeutique non spécifique d'autres affections, dans le traitement à la novocaïne, le traitement de la myasthénie, de l'hypertonie musculaire post-encéphalitique, l'accoutumance à l'atropine, la thérapeutique digitalique dans le but de favoriser la production des anticorps, la pharmacodynamie non spécifique dans la physiothérapie, la pharmacodynamie non spécifique dans les affections rhumatismales.

L. *Méthodes et programme de recherches*

Malgré le grand nombre de recherches faites par l'Auteur et ses collaborateurs, il considère ce premier fascicule comme une introduction. L'Auteur suivra dans les recherches à venir les mêmes principes et se servira des mêmes méthodes que jusqu'à present.

Il insiste sur la nécessité d'appliquer toujours en physiologie, pathologie, pharmacodynamie et thérapeutique, l'étude concomitante du *mécanisme équilibrant par antagonisme interstimulant* et du mécanisme cortico-endocrino-effecteur. On devra utiliser le plus possible l'expérience chronique et n'employer l'expérience aiguë que lorsque la recherche ne peut être faite en expérience chronique ou pour obtenir les premières indications utiles à l'expérience chronique.

ABRÉVIATIONS

Sy	= sympathine
Ach	= acétylcholine
Adr	= adrénaline
H	= histamine
S	= sympathique
P	= parasympathique
amph P	= amphomimétique à prédominance parasympathique
amph S	= amphomimétique à prédominance sympathique
C A	= complexe adrénalinique
C Ach	= complexe acétylcholinique
S-mim	= sympathomimétique
P-mim	= parasympathomimétique
RCS	= réponse cellulaire sympathomimétique
RCP	= réponse cellulaire parasympathomimétique
RCCS	= riposte cellulaire compensatrice sympathomimétique
RCCP	= riposte cellulaire compensatrice parasympathomimétique
Dose IM	= dose isomimétique
RFA	= rapport entre les forces antagonistes
RIR	= rapport interréactionnel
RFA : RIR	= rapport entre les rapports (rapport des rapports entre eux)
R +	= réactivité positive
R –	= réactivité négative
action P-frén Ach	= action parasympathofrénatrice vis-à-vis de l'acétylcholine
action S-frén Sy	= action sympathofrénatrice vis-à-vis de la sympathine
action P-frén K	= action parasympathofrénatrice vis-à-vis du potassium

action S-frén Ca	= action sympathofrénatrice vis-à-vis du calcium
action H-frén	= action histaminofrénatrice
ZST	= zone sensitive tissulaire
ZSE—A	= zone sensitive endocardo-aortique
ZSS—C	= zone sensitive sino-carotidienne
CST	= voie sensitive tissulaire
CSE—A	= voie sensitive endocardo-aortique
CSS—C	= voie sensitive sino-carotidienne
Y	= yohimbine
MD	= médicaments digitaliques
OT	= organe terminal

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Schéma de l'action des différentes doses d'adrénaline et d'acétylcholine et des différentes doses de Ca et de K.

De haut en bas:

1. *Adrénaline et sympathine* (Adr et Sy).

Action sympathomimétique (S-mim) de l'Adr (Sy): trait plein (S—S').

Action parasympathomimétique (P-mim) de l'Ach (dont la libération est déclenchée par l'Adr): trait pointillé (P—P').

Doses 1 et 2 — amph P: inhibitrices sur le coeur et excitatrices sur l'intestin.

Doses 4, 5, 6 et 7 — amph S: excitatrices sur le cœur et inhibitrices sur l'intestin.

2. *Acétylcholine* (Ach).

Action P-mim de l'Ach: trait plein (P—P').

Action S-mim de la Sy (dont la libération est déclenchée par l'Ach): trait pointillé (S—S').

Doses 1 et 2 — amph S: excitatrices sur le coeur et inhibitrices sur l'intestin.

Dose 3 — isomimétique (IM): neutre.

Doses 4, 5, 6 et 7 — amph P: inhibitrices sur le cœur et excitatrices sur l'intestin.

3. *Ion calcium* (Ca).

Action S-mim de l'ion Ca: trait plein (S—S').

Action P-mim de l'ion K (dont l'intervention est déclenchée par le Ca): trait pointillé (P—P').

Doses 1 et 2 — amph P: inhibitrices sur le cœur et excitatrices sur l'intestin.

Dose 3 — isomimétique (IM): neutre.

Doses 4, 5, 6 et 7 — amph S: excitatrices sur le cœur et inhibitrices sur l'intestin.

4. *Ion potassium* (K).

Action P—mim de l'ion K: trait plein (P—P').

Action S-mim de l'ion Ca (dont la libération est déclenchée par le K): trait pointillé (S—S').

Doses 1 et 2 — amph S: excitatrices sur le cœur et inhibitrices sur l'intestin.

Dose 3 — isomimétique (IM): neutre.

Doses 4, 5, 6 et 7 — amph P: inhibitrices sur le cœur et excitatrices sur l'intestin.

Fig. 2. — Effets produits par les différentes doses d'Adr lorsque le rapport interréactionnel est normal (*A*). Lorsque la RS-mim vis-à-vis de la Sy est diminuée (*B*), lorsque la RP — mim vis-à-vis de la Sy est augmentée (*C*), lorsque la RS-mim vis-à-vis de l'Ach est augmentée (*D*) et lorsque la RP-mim vis-à-vis de l'Ach est diminuée (*E*).

A. Normal.

Doses 1 et 2: effet amph P (inhibiteur sur les vaisseaux généraux et excitateur sur l'utérus).

Dose 3: effet IM (nul).

Doses 4 et 5: effet amph S (excitateur sur les vaisseaux généraux et inhibiteur sur l'utérus).

B. Réactivité S-mim-Sy diminuée.

Doses 1, 2 et 3: effet amph P (inhibiteur sur les vaisseaux généraux et excitateur sur l'utérus).

Dose 4: effet IM (nul).

Dose 5: effet amph S (excitateur sur les vaisseaux généraux et inhibiteur sur l'utérus).

Le point IM est déplacé vers la droite. Le rapport interréactionnel (RIR) est déplacé vers la droite.

C. Réactivité P-mim-Ach augmentée

Mêmes résultats que pour *B.*

D. Réactivité S-mim-Sy augmentée.

Dose 1: effet amph P (inhibiteur sur les vaisseaux généraux et excitateur sur l'intestin).

Dose 2: effet IM (nul)

Dose 3, 4 et 5: effet amph S (excitateur sur les vaisseaux généraux et inhibiteur sur l'utérus).

Le point IM est déplacé vers la gauche. Le RIR est déplacé vers la gauche.

E. Réactivité P-mim diminuée

Mêmes résultats que pour *D.*

Fig. 3. — *Schéma du mécanisme général de régulation des fonctions de l'organisme. (Mécanisme antagoniste interstimulant et mécanisme cortico-endocrino-effecteur (circulaire amphotrope).*

Ce schéma du mécanisme anatomo-physiologique général des fonctions de l'organisme comprend le *mécanisme antagoniste interstimulant* et le *mécanisme cortico-endocrino-effecteur.* Les deux mécanismes sont interdépendants. Le mécanisme antagoniste interstimulant suit les *trois lois fondamentales:* 1. *loi de l'amphomécanisme* (amphomimétisme, amphotropisme, amphofrénation et réciprocité antagoniste interendocrinienne); 2. *loi des prédominances* (règle des petites et des grandes doses et règle du rapport interréactionnel); 3. *loi du mécanisme circulaire.* Le mécanisme cortico-endocrino-effecteur suit la *règle de l'interdépendance* (des trois systèmes), la *règle de la prédominance* (d'un système sur l'autre) et la *règle du synergisme et de l'antagonisme* (entre les systèmes).

Le schéma comprend les *organes terminaux* ou d'*exécution* et le *mécanisme de régulation* de ces organes. L'Auteur classe les organes terminaux en *organes terminaux végétatifs* (influencés exclusivement par le système végétatif) et *organes terminaux somato-végétatifs* (musculature volontaire), équilibrés par le système végétatif et ayant en plus une innervation pour la contraction, provenant du système somatique.

La cellule effectrice de l'organe terminal (OT) est équilibrée par trois couples: acétylcholine — sympathine, ion K — ion Ca, ion H — ion OH (équilibre acido-basique). L'Ach déclenche l'intervention de la Sy et la Sy déclenche l'intervention de l'Ach. L'ion K déclenche l'intervention de l'ion Ca et l'ion Ca déclenche l'intervention de l'ion K. C'est le phénomène de *stimulation réciproque* décrit par l'Auteur, sur lequel se base l'*antagonisme interstimulant.* Dans l'organisme il n'y a pas d'antagonisme vrai, mais un antagonisme interstimulant entre deux forces opposées qui se stimulent l'une l'autre.

Du point de vue de l'action des médiateurs chimiques et des ions, on établit une première classification des organes terminaux en:

1. Organes excités par l'Ach et inhibés par la Sy (organes Ach+Sy—) telles la musculature digestive, bronchique, urinaire, utérine, coronarienne et la musculature volontaire.
2. Organes Sy+Ach— : myocarde et vaisseaux de la circulation générale.
3. Organes Ach+Sy+: membrane nictitante du chat et musculature lisse de la rate.

D'après l'action normale du sympathique et du parasympathique, on a établi une deuxième classification:

1. Organes P+S—: telles la musculature digestive, bronchique, urinaire, musculature volontaire et coronarienne;
2. Organes S+P—: myocarde et vaisseaux de la circulation générale;
3. Organes P+S+: utérus vierge de cobaye et de lapin, fibre longitudinale de l'iléon terminal de cobaye, vésicule séminale, etc.;
4. Organes S+: membrane nictitante du chat et musculature lisse de la rate.

Les médiateurs chimiques (Ach et Sy) et les ions sont les facteurs efficients. Pour répondre à chacun de ces facteurs, la cellule effectrice possède plusieurs réactivités (R): *réactivité sympathomimétique pour la Sy* (RS-mim-Sy), *réactivité parasympathomimétique pour l'Ach* (*R**P*-mim-Ach), *réactivité S-mim pour l'ion Ca* (RS-mim-Ca), et *réactivité P-mim pour l'ion K* (RP-mim-K). Outre ces R, l'Auteur a décrit une *R à part, vis-à-vis*

de l'histamine (R H). Chaque organe terminal possède deux réactivités positives (R+) et deux réactivités négatives (R—). Les R+ sont les R pour l'excitation et les R— sont les R pour l'inhibition. Pour les organes Ach+Sy—, les R+ sont les R vis-à-vis de l'Ach et de l'ion K et les R— sont les R vis-à-vis de la Sy et de l'ion Ca. Pour les organes Sy+Ach—, les R+ sont les R vis-à-vis de la Sy et de l'ion Ca et les R— sont les R vis-à-vis de l'Ach et de l'ion K. Le degré de fonctionnement de l'organe dépend du rapport entre les R+ et les R— que l'on a décrit sous le nom de *rapport interréactionnel* (RIR). Lorsque le RIR est plus élevé, le fonctionnement est plus intense et lorsqu'il est diminué, le fonctionnement est faible.

Les R des organes terminaux sont entretenues par:

a) Le complexe acétylcholinique (C Ach), qui entretient la RP-mim-Ach et sert de présubstance dont le P et le neurone moteur périphérique libèrent dans les organes terminaux l'Ach, et le complexe adrénalinique (C A) qui entretient la RS-mim-Sy de l'organe terminal et sert de présubstance dont le S tire la Sy. L'Auteur considère les C Ach et C A comme des hormones.

b) Les autres hormones qui interviennent dans la régulation du RIR.

c) Les vitamines.

Les hormones et les vitamines ont, selon la conception de l'Auteur, une *action spécifique* différant d'une hormone ou d'une vitamine à l'autre, et une *action non spécifique* qui entretient la R des organes.

Le C Ach et les vitamines entretiennent aussi la R des centres nerveux et des glandes endocrines.

Mécanisme régulateur.

Le fonctionnement des organes terminaux est équilibré par un mécanisme régulateur composé de:

1. Le système nerveux végétatif comprenant les *voies centrifuges efficientes* ou *nerveuses* et les *voies centrifuges réactivantes* ou *neuro-hormonales.*
2. Les voies somatiques;
3. Les voies sensitives qui sont communes aux fonctions végétatives et somatiques;
4. L'écorce.

1. *Système nerveux végétatif. a)* Voies efficientes: diencéphale (centres coordinateurs amphotropes) — bulbe (centres coordinateurs monotropes) — neurones sympathiques et parasympathiques préganglionnaires — neurones S et P post-ganglionnaires; *b)* Voies neurohormonales réactivantes.

a) Diencéphale — centre adrénalino-sécréteur bulbaire — neurones préganglionnaires S — cellule chromaffine — adrénaline qui se transforme en complexe adrénalinique (C A) qui entretient la réactivité S-mim de l'organe terminal et sert de présubstance dont le S tire la Sy;

b) Diencéphale — hypophyse antérieure — glandes endocrines subordonnées — hormones qui contribuent à entretenir la réactivité des OT;

c) Diencéphale — hypophyse postérieure — organes terminaux.

2. *Système somatique* composé des voies cortico-nucléaires et cortico-sous-cortico-nucléaires. Il préside à la contraction de la musculature volontaire dont l'équilibre est réglé par le SNV.

3. *Système sensitif* commun à la voie végétative et à la vie somatique. Il est composé de:

a) La voie sensitive tissulaire (VST). Elle part de ce que l'Auteur a décrit sous le nom de zone sensitive tissulaire (ZST) et qui est l'énorme surface des terminaisons sensitives dans tous les tissus, y compris le myocarde. Elle est formée de la *voie sensitive périphérique* qui vient de la ZST périphérique (peau) et de la *voie sensitive profonde* qui vient de tous les tissus profonds de l'appareil locomoteur, viscères, etc. Etudiée du point de vue physiologique, la VST a la forme d'un lambda, dont l'une des branches est formée par le protoneurone périphérique et l'autre par le protoneurone profond qui s'articule avec le premier et forme le tronc commun qui recueille les stimuli externes et internes.

Le *tronc commun* contracte des connexions avec les neurones végétatifs centrifuges préganglionnaires, bulbaires et diencéphaliques, avec les neurones somatiques sous-corticaux et avec l'écorce (fonction réflexogène) et, dans le complexe thalamocortical, avec le neurone sensitif terminal (fonction perceptive).

b) La *voie sensitive endocardo-aortique* (VSE—A) provient de la zone sensitive endocardo-aortique (ZSE—A) qui se trouve dans l'endaorte et dans l'endocarde. Elle contracte des connexions avec les neurones somatiques sous-corticaux et corticaux (fonction réflexogène) et aussi avec le neurone sensitif terminal (fonction perceptive).

c) La *voie sensitive sino-carotidienne* (VSS—C) provient de la zone sensitive sino-carotidienne (ZSS—C) représentée par les terminaisons sensitives de l'adventice du sinus et du *glomus caroticum*. Mêmes connexions et mêmes fonctions que la ZSE—A.

d) La *voie sensitive vestibulaire* (VSV) provient de la zone sensitive vestibulaire (ZSV) située dans l'oreille interne. Connexions principales avec les centres somatiques sous-corticaux et les centres végétatifs bulbo-diencéphaliques.

e) Les voies sensitives visuelle, olfactive, etc.

Pendant son fonctionnement, l'organe terminal libère des métabolites (dont l'histamine) qui produisent une vasodilatation dans l'organe, d'où excitation mécanique des terminaisons sensitives (facteur mécanique), et qui excitent aussi, directement, les terminaisons sensitives (facteur chimique). L'influx centripète qui s'ensuit donne naissance à un mécanisme circulaire amphotrope à travers le S et le P qui règle le fonctionnement de l'organe. L'organisme entier est réglé par un *mécanisme circulaire amphotrope général* (soumis aux trois lois fondamentales), composé de plusieurs mécanismes circulaires amphotropes superposés.

Entre la VSE—A et la VSS—C d'une part et la VST de l'autre, il existe un « antagonisme interstimulant » avec antagonisme de prédominance.

4. Au-dessus de tous ces mécanismes régulateurs se trouve l'écorce cérébrale qui a un rôle *frénateur général* et *pondérateur*. Transitoirement, elle peut intensifier son action frénatrice ou devenir excitatrice.

La R de la cellule endocrine et du neurone est entretenue par le C Ach, les hormones et les vitamines.

Fig. 4. — *Mécanisme cortico-endocrino-effecteur (vertical) et mécanisme équilibrant par antagonisme interstimulant (horizontal).*

Le *mécanisme cortico-endocrino-effecteur* (mécanisme vertical) comprend:

1. Les voies végétatives nerveuses (efficientes) et neuro-hormonales (réactivantes); 2. les voies sensitives tissulaires, endocardo-aortique, sino-carotidienne et vestibulaire, ainsi que les voies auditive, visuelle, olfactive et gustative; 3. les voies sensitives des glandes endocrines qui les relient aux centres; 4. les voies sensitives parties des organes terminaux, qui relient ces organes aux glandes endocrines; 5. la voie humorale réactivante par laquelle les glandes endocrines règlent le système nerveux.

Dans le *mécanisme antagoniste interstimulant* (mécanisme horizontal) on fait figurer: 1. le *rapport entre les forces antagonistes* (RFA); 2. le *rapport interréactionnel* (RIR); 3. le *rapport du RFA avec le RIR* (RFA: RIR) représenté dans ce schéma par des flèches de sens opposé.

Le *mécanisme cortico-endocrino-effecteur* (mécanisme vertical) assure l'interdépendance du système nerveux, du système endocrinien et du système effecteur des organes terminaux. Le système nerveux influence le système endocrinien et le système effecteur; le système endocrinien influence le système nerveux et le système effecteur et ce dernier influence le système nerveux et le système endocrinien. Le *mécanisme équilibrant interstimulant* assure l'équilibre des fonctions de l'organisme. Ces deux mécanismes sont interdépendants.

Le schéma est naturellement incomplet (voir le schéma de la figure 3).

Fig. 5. — *Action de l'adrénaline sur les differents organes de la vie végétative ou de la vie somatique.*

Action de l'adrénaline sur le coeur et sur les vaisseaux de la circulation générale.

Dans la courbe *A*, une petite dose d'adrénaline (1/300 mg), par son action amphomimétique P, ralentit le rythme et diminue la pression sanguine.

Dans la courbe *B*, obtenue avec une plus grande dose (1/100 mg) amphomimétique S, on assiste à un phénomène triphasique. Dans une première phase, il y a un ralentissement du rythme et une hypotension; les mêmes phénomènes se produisent dans la troisième phase. Par contre, dans la deuxième phase, on constate une accélération du rythme et une hausse de la pression sanguine. L'action de la grande dose est représentée par la deuxième phase, la première et la dernière étant dues au fait qu'à ce moment une très petite dose se trouve dans la circulation et cette dose est amphomimétique P. La première phase est due aux premières traces d'adrénaline qui arrivent dans la circulation (petite dose, amphomimétique P); la seconde, à la répartition de toute l'adrénaline injectée (amphomimétique S); la troisième est due à la transformation progressive que subit l'adrénaline dans l'organisme, après avoir agi. En effet, l'adrénaline se transforme en un produit nouveau (complexe adrénalinique) et cette transformation est progressive. A un moment donné, lorsqu'une partie de l'adrénaline injectée est déjà transformée et qu'il ne reste plus qu'une petite quantité d'adrénaline

active, cette dernière agit comme petite dose (amphomimétisme P). Enfin, au moment où toute l'adrénaline injectée a été inactivée, tout rentre dans l'ordre.

La courbe *C* montre l'action d'une plus forte dose d'adrénaline. La première phase, d'oypotension et de ralentissement du rythme, est due à l'action amphomimétique P des premières petites doses arrivées dans la circulation. Dans une seconde phase, on constate une accélération du rythme et une hypertension dues à l'action amphomimétique S des grandes dhses. Dans une troisième phase, on constate une dissociation entre la courbe de la tension artérielle qui monte et la courbe du rythme qui baisse. Il s'agit de l'action d'une grande dose à prédominance sympathique: il faudrait par conséquent enregistrer une hypertension artérielle et une accélération du rythme. Mais, au moment où la tension s'élève de beaucoùp, il se produit, par l'intermédiaire des zones réflexogènes endocardo-aortique et sino-carotidienne, un réflexe dépresseur cardiaque qui ralentit le rythme. (Voir D. Danielopolu, Rôle physiologique de l'Adr, etc., 1940).

Fig. 6. — L'Auteur schématise dans la figure 6 une des expériences faites sur l'homme normal, publiée en 1922. Les originaux se trouvent dans le mémoire publié en 1922, dans les « Annales de Médecine ». Avant d'interpréter les courbes de la figure 6, on rappelle les faits suivants, établis dans des recherches antérieures (1922).

a) Le territoire vasculaire abdominal est plus sensible à l'Adr que le territoire vasculaire périphérique (membres, etc.). Aussi, une dose qui est amph P sur le territoire abdominal, est inactive sur le territoire périphérique; une dose un peu plus grande qui est amph S sur le territoire abdominal, est encore amph P sur le territoire périphérique; une dose plus grande est amph S tant sur le territoire abdominal que sur le territoire periphérique, mais d'une manière plus intense sur le premier que sur le second.

b) A cela il faut ajouter les effets du balancement abdomino-périphérique. Par la méthode tensio-pléthysmographique, on enregistre le volume du bras. Les variations de ce volume sont le résultat tant de l'action de l'Adr sur les vaisseaux du bras, que du refoulement du sang abdominal dans le territoire périphérique, lorsque les vaisseaux abdominaux se contractent, et de l'aspiration du sang périphérique vers le territoire abdominal, lorsque ce dernier territoire se dilate.

c) Des deux territoires — abdominal et périphérique — c'est le premier qui influence le plus la pression sanguine générale.

d) La méthode tensio-pléthysmographique permet, en tenant compte des faits exposés ci-dessus, de juger de l'action de l'adrénaline sur le territoire abdominal, périphérique et sur la pression sanguine. Voici les indications que donne cette méthode: *a)* toute diminution du bras, accompagnée d'une baisse de la pression sanguine, est due à une vasodilatation abdominale et à une aspiration du sang périphérique vers le centre; *b)* toute augmentation du bras, non accompagnée d'une hausse de la pression sanguine, est due à une action vasodilatatrice locale des vaisseaux du bras; *c)* toute augmentation du bras, accompagnée de hausse de la pression sanguine, est due à une vasoconstriction abdominale avec refoulement du sang à la périphérie.

On examine maintenant les courbes.

Dans la courbe *A*, une très petite dose (1/750 mg) n'a qu'une légère action vasodilatatrice abdominale, tellement faible qu'elle n'influence même pas la pression sanguine, ni le rythme. Elle se traduit, grâce au balancement abdomino-périphérique, par une aspiration du sang du territoire périphérique et une baisse de volume du bras.

La courbe *B* représente l'action de la dose de 1 300 mg d'adrénaline. Les premières traces d'adrénaline arrivées dans la circulation, qui sont amph P, provoquent un ralentissement du rythme de 72 à 60, une vasodilatation abdominale produisant (grâce au balancement abdomino-périphérique) une aspiration du sang périphérique et une diminution du volume du bras et qui amène une diminution de la pression sanguine de $12^{1}/_{2}$ à 11. Lorsque toute la quantité d'Adr arrive dans la circulation (cette quantité est une dose amphomimétique légèrement prédominante sympathique), elle produit dans une seconde phase une légère vasoconstriction abdominale qui (grâce au balancement abdomino-périphérique) repousse le sang dans le territoire périphérique, ce qui s'inscrit sur le pléthysmogramme brachial par une hausse de la courbe. Mais cette vasoconstriction est trop faible pour augmenter la pression sanguine. Enfin, tout rentre dans l'ordre.

La courbe *C* représente l'action d'une plus grande dose (1/100 mg). La première phase due aux premières traces d'Adr est plus courte et la seconde phase beaucoup plus intense. Tous les phénomènes sont plus intenses. La vasodilatation brachiale de la seconde phase est

due tant à la vasoconstriction abdominale (prouvée par l'hypertension artérielle de $13^1/_2$ à $14^1/_2$) qu'à l'action vasodilatatrice de cette dose d'adrénaline sur le territoire périphérique. Conformément aux lois établies plus haut, le territoire central étant plus sensible, cette dose d'adrénaline est amphomimétique S (vasoconstrictrice) pour le territoire central et amphomimétique P (vasodilatatrice) pour le territoire périphérique.

La courbe *D* est plus complexe. Elle représente l'action d'une dose encore plus forte d'adrénaline (1/50 mg). Première phase de très courte durée, due aux premières traces d'adrénaline (amphomimétique P) arrivées dans la circulation; deuxième phase de tachycardie, vasoconstriction abdominale (avec refoulement du sang dans le territoire periphérique et augmentation du volume du bras) et, consécutivement, une augmentation de la pression sanguine; troisième phase de vasoconstriction tant abdominale que périphérique (baisse du volume du bras) avec hypertension et ralentissement du rythme cardiaque jusqu'à 60 (par réflexe dépresseur à travers les zones réflexogènes cardio-aortique et sino-carotidienne). (Voir D. Danielopolu, Rôle physiologique de l'Adr, etc. Biochimie, 1940).

Fig. 7. — Action de l'adrénaline à différentes doses, depuis $^1/_2$ γ jusqu'à 20 γ, en injection i.v., sur la pression sanguine du chat.

Les petites doses produisent une simple hypotension, les grandes doses une hypertension, précédée d'une première phase d'hypotension due aux premières traces d'adrénaline arrivées dans la circulation.

Fig. 8. — Action inverse de l'adrénaline sur les coronaires et sur les autres vaisseaux. Une petite dose d'adrénaline (amphomimétique P) produit une vasoconstriction coronarienne. Une dose plus grande (amphomimétique S) produit une vasodilatation coronarienne et une vasoconstriction générale.

On a inscrit le débit veineux fémoral du chien (en haut), le débit veineux coronarien (au milieu) et la pression sanguine générale (en bas). Dans l'expérience représentée sur les tracés supérieurs, une très petite dose d'Adr (1/1000 mg) produit une vasoconstriction coronarienne, car le débit veineux coronarien baisse de 18 à 14 cm^3 par minute; dans l'expérience du milieu, on enregistre un phénomène diphasique: d'abord une vasoconstriction coronarienne (le débit veineux coronarien baisse de $21^1/_2$ à 17 $^1/_2$ cm^3 par minute), ensuite une vasodilatation (le débit monte jusqu'à 25 cm^3 par minute). Avec une plus grande dose: vasodilatation coronarienne (le débit veineux coronarien passe de 47 à 150 cm^3 par minute), vasoconstriction dans la patte. On pourrait croire que l'augmentation du débit veineux coronarien augmente par le fait de l'hypertension générale. Mais, pendant ce temps, le débit veineux fémoral baisse (vasoconstriction). D'ailleurs, la figure 9 montre l'action vasodilatatrice d'une grande dose d'adrénaline sans nulle modification de la pression sanguine.

Fig. 9. — Chien. Préparation coeur, poumon, cerveau. Rythme et pression maintenus constants. La dose de un mg d'adrénaline qui a une action prédominante sympathique produit une dilatation coronarienne (le débit coronarien passe de 57 à 85 cm^3 par minute).

Fig. 10. — Oesophagogramme chez l'homme (pris par la méthode viscérographique à 18 cm de son extrémité supérieure).

Une petite dose d'adrénaline (amphomimétique P) exagère la contractilité oesophagienne et une grande dose (amphomimétique S) l'inhibe.

Fig. 11. — Gastrogramme chez l'homme (pris par la méthode viscérographique).

Une petite dose d'adrénaline (amph P) exagère la contractilité oesophagienne et une grande dose (amph S) l'inhibe. Une dose moyenne (isomimétique) ne produit presque pas d'effet.

Fig. 12. — Entérogramme (jéjunum) chez l'homme (pris par la méthode viscérographique). Une petite dose d'adrénaline (amph P) exagère la contractilité et provoque des contractions péristaltiques. Une dose plus grande (amph S) inhibe la motilité.

Fig. 13. — Chat. Une petite dose d'adrénaline (1 γ) qui est amphomimétique P et produit une vasodilatation, devient sympathomimétique après l'atropine (vasoconstrictrice): une grande dose d'adrénaline (5 γ) qui est amphomimétique S et produit une vasoconstriction, devient exclusivement S-mim après l'atropine et produit une vasoconstriction plus intense.

Fig. 14. — (Expérience du 22.I.1940). Chat. Une petite dose d'adrénaline (4 γ) qui est amph P et produit une vasodilatation devient exclusivement S-mim après l'atropine qui empêche l'action P-mim.

Fig. 15. — (Expérience du 8.III.1938). Chat. Une dose amph S d'adrénaline (10 γ) produit une vasoconstriction. Après l'atropine (tracé 4 du milieu) qui empêche l'action P-mim et rend l'adrénaline exclusivement S-mim, la vasoconstriction est plus intense. Après la 883 F qui empêche elle aussi l'action S-mim, l'adrénaline ne produit plus aucun effet, parce que l'effet propre (S-mim) de l'Adr est empêché par la 833 F et l'effet P-mim de l'Ach, dont la libération a été provoquée par l'Adr, a été empêché par l'atropine.

Fig. 16. — (Expérience du 2.IX.1939). Chat. Somnifène. Pression sanguine dans la carotide. La dose de 5 γ d'Adr produit une hausse de la pression sanguine plus marquée que la dose de $^1/_2$ γ (*A*).

L'Adr est rendue exclusivement S-mim à l'aide de l'atropine. Les mêmes doses d'Adr ($^1/_2$—5 γ) produisent une vasoconstriction plus forte qu'avant l'atropine (*B*).

Si l'on supprime l'action S-mim aussi, par la 883 F, l'Adr n'a plus aucune action (*C*).

Dans le tracé du graphique *B*, les trois expériences montrent que l'action de l'Adr (rendue exclusivement S-mim par le traitement préalable à l'atropine) est d'autant plus intense que la dose est plus forte. La pression générale monte à 108 mm après $^1/_2$ γ d'Adr à 130, après 3 γ et à 164, après 10 γ. Après la 883 F, l'Adr ne produit plus de vasoconstriction (*C*) ni de vasodilatation: action S-mim directe empêchée par la 883 F et action de sens P empêchée par l'Atr.

Fig. 17. — Une petite dose d'adrénaline (1 γ) qui est amph P, produit une vasodilatation (tracé supérieur). Après la 883 F, qui empêche l'action S-mim, l'adrénaline devient exclusivement P-mim et produit une vasodilatation plus intense (tracé inférieur).

Fig. 18. — (Expérience de 1938). Une grande dose d'adrénaline (20 γ), qui est amph S, produit une première phase de vasodilatation, due à l'amphomimétisme P des premières traces d'adrénaline qui arrivent en contact avec le tissu effecteur des organes terminaux, et une seconde phase de vasoconstriction, due à la répartition dans le sang de toute la dose injectée (qui est amph S). Après la 883 F, qui empêche toute action S-mim, la dose de 20 γ d'Adr devient exclusivement P-mim et produit exclusivement une vasodilatation.

Il est remarquable qu'avant la 833 F, qui empêche l'action S-mim de l'Adr, cette dernière substance provoquait des extrasystoles par l'action directe de l'Adr sur le myocarde. Une fois l'effet S-mim de l'Adr supprimé par la 883 F, l'Adr ne provoque plus d'extrasystoles.

Fig. 19. — (Expérience du 22.III.1938). Chien. Luminal. Vagues sectionnés. Sang rendu incoagulable par le Liquoïd.

A l'aide de la méthode d'enregistrement de J. Marcu, on inscrit et calcule le débit veineux fémoral gauche (tracé supérieur) et le débit veineux fémoral droit (tracé moyen). Tracé inférieur: pression sanguine dans l'artère carotide gauche. L'Auteur prépare une collatérale de l'artère fémorale gauche par laquelle il peut injecter différentes substances.

10 γ d'adrénaline, injectés dans la circulation générale, produisent une diminution du débit veineux fémoral gauche de 90 à 48 cm³ par minute et une diminution du débit veineux fémoral droit de 52 à 28 cm³ par minute. Ce phénomène est dû à une vasoconstriction que l'Adr a produite dans les deux pattes. Elle est assez forte pour vaincre l'action de l'hypertension générale que produit l'Adr et qui devrait augmenter le débit veineux fémoral.

La même dose d'Adr, injectée dans la circulation générale après la 883 F, produit une augmentation du débit fémoral des deux côtés (de 53 à 85 cm³, à gauche, et de 42 à 55 cm³, à droite). L'action vasodilatatrice est assez intense pour qu'elle soit bien exprimée par une augmentation du débit veineux fémoral et puisse vaincre l'effet de l'hypotension générale que produit l'Adr après la 883 F, qui tendrait à diminuer ce débit.

Or, l'Auteur a démontré que l'action vasodilatatrice de l'Adr après la 883 F est un phénomène P-mim (par l'Ach dont la libération est provoquée par l'Adr). L'expérience qui suit confirme cette hypothèse. On injecte de l'atropine dans l'artère fémorale gauche. De cette manière, l'effet S-mim a été empêché dans tout l'organisme par la 883 F qu'on a introduit dans la circulation générale et l'effet P-mim a été empêché par l'atropine seulement dans la patte gauche.

L'Adr, injectée à la même dose de 10 γ, dans la circulation générale, produit encore une vasodilatation (de 25 à 42 cm^3 par minute, tracé inférieur) dans la patte droite (qui a subi l'action de la 883 F seulement et n'a pas été atropinisée) et ne produit presque plus d'effet dans la patte qui a subi en même temps l'action de la 883 F injectée dans la circulation générale (et qui empêche l'action P-mim). Sur la patte ainsi traitée, l'Adr reste par conséquent inactive.

Cette expérience démontre que l'effet vasoconstricteur de l'Adr sur l'animal intact est dû à une action amph S. Elle est amphomimétique car, si l'on traite les vaisseaux par une substance sympathicolytique, elle devient parasympathomimétique et si on les traite par la 883 F et l'atropine, l'effet est nul.

Fig. 20. — (Expérience du 15.III.1938). Chien. Luminal. Vagues sectionnés. Sang rendu incoagulable par le Liquoïd. A l'aide de la même méthode que celle de l'expérience de la figure 19, on inscrit le débit veineux fémoral droit et gauche. On prend la pression sanguine générale dans la carotide. On prépare en outre l'artère fémorale gauche, de manière à pouvoir introduire par une collatérale différentes substances.

5 γ d'Adr injectés dans l'artère fémorale gauche produisent une vasoconstriction locale très nette: le débit fémoral gauche (tracé moyen) baisse de 60 à 15 cm^3 par minute.

Après la vasoconstriction adrénalinique, apparaît souvent une phase de vasodilatation. Cette phase est souvent trop prolongée pour être expliquée par une action vasodilatatrice (P-mim) de l'Adr. Elle est peut-être due à la production locale d'histamine, déclenchée par la vasoconstriction. Les recherches à ce sujet sont encore en cours.

On injecte dans l'artère fémorale gauche la substance 883 F pour empêcher l'action S-mim. La même dose d'adrénaline (5 γ) injectée après la 883 F dans l'artère fémorale gauche produit une vasodilatation: le débit veineux fémoral gauche monte de 43 à 85 cm^3.

Si après la 883 F, on traite la patte gauche par l'atropine (injectée dans l'artère fémorale gauche), 5 γ d'Adr injectés dans l'artère fémorale gauche ne produisent plus aucun effet (expérience en bas et à droite).

Cette expérience démontre que l'effet vasoconstricteur de l'Adr sur l'animal intact est dû à une action amph S, car si l'on traite la patte par une substance S-frén, la même dose d'Adr produit une vasodilatation et si on la traite par une substance S-frén et par l'atropine, l'Adr devient inactive.

Fig. 21. — (Expérience du 28.III.1939). Chien. Anesthésie au luminal. On enregistre la pression récurrente dans le bout périphérique d'une artère fémorale. Toute vasodilatation dans la patte se traduit par une baisse de la pression récurrente et toute vasoconstriction, par une hausse de la pression récurrente. Les tracés *A*, *B*, *C* et *D* (partie gauche de la figure) montrent l'action des doses croissantes d'adrénaline introduites dans le bout central de l'artère fémorale. L'Adr, ainsi injectée, passe à travers les anastomoses dans les vaisseaux de la patte. La dose de 1/10 γ d'Adr produit une vasodilatation, les doses de 1 γ et 3 γ, une vasoconstriction, précédée d'une phase de vasodilatation et la dose de 10 γ, une vasoconstriction. Les tracés 1, 2, 3 et 4 (partie droite de la figure) montrent l'action des mêmes doses d'Adr après la 883 F qui empêche l'effet S-mim. Toutes les doses produisent une vasodilatation qui est d'autant plus forte que l'on augmente la dose d'Adr.

Dans cette expérience, on a supprimé toute action S-mim de l'Adr par la 883 F; seule persiste l'action P-mim de l'Ach, dont la libération est provoquée par l'Adr. Les tracés démontrent que la vasodilatation produite dans ces conditions est d'autant plus forte que la dose d'Adr est grande. Or, cette vasodilatation est due à la production d'Ach. Naturellement, la propriété activante de l'Adr sur la production d'Ach croît avec la dose d'Adr employée.

Fig. 22. — (Expérience du 13.IV.1940). La dose de 5 γ d'Adr (amph S) produit une hausse de la pression sanguine. Après l'ésérine, qui favorise l'action de l'Ach, dont la libération est provoquée par l'Adr, cette même dose devient amph P et produit une vasodilatation. Après l'atropine, qui empêche l'action de l'Ach, la même dose d'Adr devient exclusivement S-mim et produit une vasoconstriction, plus intense que lorsque cette même dose d'Adr était injectée avant l'atropine (tracé de gauche).

Fig. 23. — *Schéma de l'amphomimétisme de l'Adr.* L'effet amphomimétique de l'Adr est variable, suivant la dose. Les petites doses sont amph P (l'effet S-mim produit par l'action propre de l'Adr est plus faible que l'effet de l'Ach, dont la libération est provoquée par l'Adr).

Les grandes doses sont amph S (l'effet S-mim produit par l'action propre de l'Adr est plus intense que l'effet de l'Ach dont la libération est provoquée par l'Adr).

Les deux actions augmentent avec la dose. Mais l'action S-mim croît plus rapidement que la propriété activante. Les deux actions peuvent être représentées par deux lignes dont la ligne P commence plus haut et monte plus rapidement.

Les deux lignes s'entrecroisent en un point où les deux actions se contrebalancent (dose isomimétique).

Plus bas, ce schéma représente: *a)* l'action des doses croissantes d'Adr sur l'animal non préparé; *b)* l'action des doses croissantes d'Adr sur l'animal préparé par la 883 F (substance S-frén); *c)* l'action des doses croissantes d'Adr sur l'animal préparé par l'atropine (substance P-frén).

Fig. 24. — (Expérience du 4.VI.1939). Chien, 12 kg. Luminal. En haut: pression sanguine générale. En bas: pression récurrente fémorale. Toute vasoconstriction de la patte donne une élévation et toute vasodilatation, une baisse de la courbe de la pression récurrente.

A. La section du sympathique lombaire produit une vasodilatation fort intense dans la patte postérieure correspondante.

B. et *C.* Après la section, l'excitation du bout périphérique du S lombaire produit, non pas une vasoconstriction, mais une vasodilatation.

D. Au bout de quelques dizaines de minutes, la même excitation du S lombaire produit une vasoconstriction.

Voici la manière dont l'Auteur explique ce phénomène. Après la section du S lombaire, il s'est produit une diminution du rapport interréactionel (RIR). L'excitation du S en *B* et *C* a produit de la Sy qui, sur des vaisseaux ainsi modifiés, est amph P. Une fois l'inhibition (produite par la section sympathique) passée (en *D*), la même excitation du S produit de la Sy qui a une action amph S et produit une vasoconstriction.

Cette expérience prouve que la Sy peut être vasodilatatrice ou vasoconstrictrice, suivant l'état du RIR des vaisseaux.

Fig. 25. — (Expérience du 7.VII.1939). Chien. Luminal. En haut: pression récurrente dans une fémorale. Le tracé de gauche montre que l'excitation du S lombaire produit une vasoconstriction dans la patte correspondante, suivie d'une légère phase de vasodilatation. Les tracés de droite représentent les effets de l'excitation du S lombaire, après avoir ouvert l'abdomen de l'animal et provoqué un choc. Elle donne une vasodilatation.

Le choc ainsi provoqué a produit une diminution du RIR qui transforme l'effet amph S en effet amph P. Les expériences de la figure 24 et de la figure 25 prouvent que l'effet produit par l'Adr dépend de la dose (régle des petites et des grandes doses) et du RIR (règle du rapport interréactionnel).

Ainsi donc, l'excitation du S, et par conséquent la Sy, peut donner un effet vasodilatateur ou vasoconstricteur.

Fig. 26. — (1939). Action des doses différentes d'Adr, avant et après l'ouverture de l'abdomen et le tiraillement des viscères (opération qui provoque un choc général avec diminution du RIR dans les organes terminaux). On inscrit la pression générale dans la carotide et la pression récurrente fémorale, dans le bout périphérique de la fémorale droite. La dose de 1 γ d'Adr produit, avant le choc abdominal, une baisse de la pression générale (A—1) et une vasodilatation de la patte postérieure (action amph P). Après le choc abdominal, la même dose produit les mêmes effets mais beaucoup plus intenses (action amph P) (A—2). La dose de 6 γ, qui est déjà amph S (vasoconstrictrice) avant le choc abdominal (B—1), produit une baisse de la pression sanguine et une vasodilatation dans la patte après le choc abdominal (B—2). Mêmes résultats, plus évidents encore, avec 14 γ d'Adr (C—1 avant le choc et C—2 après le choc). Le RIR des vaisseaux diminue pendant le choc. L'action S-mim directe est plus faible.

Fig. 27. — Chien. Luminal. On enregistre la pression sanguine générale (tracé inférieur), et le débit veineux fémoral dans une des pattes (tracé supérieur) par le procédé de Marcu. On examine le tracé supérieur.

La distance entre les crochets représente le temps nécessaire à un débit veineux fémoral de 8 cm de sang. Toute vasoconstriction diminue le débit veineux fémoral et allonge la distance entre les crochets. Toute vasodilatation augmente le débit fémoral et raccourcit la dis-

tance entre les crochets. L'Ach, avant l'atropine, injectée dans l'artère fémorale, produit une vasodilatation (action amph P); après l'atropine, la même dose produit une vasoconstriction. L'atropine empêche l'action P-mim directe de l'Ach. Après l'atropine, il ne reste que l'action S-mim indirecte (par production de Sy) qui produit une vasoconstriction. Dans cette expérience on a injecté tant l'atropine que l'Ach, dans l'artère fémorale. Elle prouve que la production de Sy par la propriété activante de l'Ach, se passe dans l'organe terminal.

Fig. 28. — Chat, surrénalectomisé et non atropinisé. 5γ d'Adr + $^1/_2$ γ d'Ach produisent une contraction de la membrane nictitante plus forte que 5 γ d'Adr sans Ach. Sur la pression sanguine, $^1/_2$ γ d'Ach est déjà antagoniste, par son action P-mim directe. Sur la membrane nictitante, l'Ach ne possède pas d'action P-mim; elle n'agit que par son effet S-mim (par la Sy dont elle déclenche la libération).

Fig. 29. — Chat, surrénalectomisé et non atropinisé. 5 γ d'Adr produisent une contraction de la membrane nictitante d'autant plus forte que la dose d'Ach ajoutée à l'Adr est grande. Les deux substances sont synergiques sur la membrane nictitante.

Par contre, sur la membrane nictitante, l'action P-mim directe de l'Ach n'existe pas et ce n'est que la Sy libérée dans l'organe terminal par l'action de l'Ach qui intervient. Or, la quantité de Sy, libérée dans l'organe terminal par l'intervention de l'Ach, est d'autant plus forte que la dose employée de cette dernière substance est grande. L'action de la Sy, dont la libération est provoquée par l'Ach, s'ajoute à l'action S-mim propre de l'Adr. Sur les vaisseaux, l'Adr produit en *A* une hypertension (amph S). En ajoutant de l'Ach à l'Adr, le mélange est amph P. Alors que la membrane nictitante ne possède qu'une réactivité S-mim, les vaisseaux possèdent les deux réactivités: S-mim et P-mim.

Fig. 30. — (Expérience du 20.IV.1940). Chien, 17 kg. Luminal. Héroïne. Surrénalectomie double. En haut: pression générale. En bas: pression récurrente fémorale.

Avant l'atropine, l'Ach produit une hypotension, après l'atropine, une hypertension. Après l'atropine, qui empêche l'action directe P-mim de l'Ach, il ne reste que l'action S-mim de la Sy dont la libération est provoquée par l'Ach.

Fig. 31. — Chat. Surrénalectomie. En haut: pression sanguine. En bas: membrane nictitante. Temps: 30''.

Cocaïnisation de l'animal pour sensibiliser la membrane nictitante à l'action de l'Adr.

Atropinisation de l'animal pour empêcher toute action de sens P-mim, tant de l'Adr que de l'Ach.

25 γ d'Adr + 2 γ d'Ach produisent une hypertension générale et une contraction de la membrane nictitante, beaucoup plus intense que 25 γ d'Adr sans Ach. Après l'atropine, il ne reste que l'effet S-mim de la Sy, dont la libération est provoquée par l'Ach.

Fig. 32. — Iléon terminal de cobaye (fibre longitudinale). Tyrode oxygéné 38°.

A. Phénomène d'addition, d'accoutumance et d'inversion (inhibition) provoqué par l'action de la dose de 1 γ d'Ach répétée 26 fois. Le phénomène d'accoutumance et d'inhibition est produit par l'action de la Sy, dont la libération est provoquée par l'Ach et dont les effets sont antagonistes à ceux de l'Ach.

B et *C*. Le phénomène d'inversion ne se produit plus si l'on traite préalablement l'organe à la 883 F qui empêche l'action de la Sy, dont la libération est provoquée par l'Ach et cela quoique l'on répète la dose 40 fois (au lieu de 26).

D. Le phénomène d'addition ne se produit pas si l'on traite préalablement l'organe à l'atropine qui empêche l'action P-mim de l'Ach, mais qui permet le déclenchement de la Sy, laquelle provoque le phénomène d'inversion. Si l'on ajoute de la 883 F, l'inhibition disparaît, ce qui prouve que ce phénomène est produit par la Sy.

Fig. 33. — Iléon terminal de cobaye (fibre longitudinale). Tyrode oxygéné 38°.

A. Phénomène d'addition, d'accoutumance et d'inversion (inhibition) provoqué par la dose de 3 γ d'Ach, répétée 26 fois.

B et *C*. Si l'on traite l'organe à l'atropine, le phénomène d'addition ne se produit plus, mais le phénomène d'inversion est plus marqué: l'action P-mim de l'Ach est empêchée, et il n'y a que la Sy, qui est inhibitrice, qui agit sur l'organe.

Après la 883 F (qui empêche l'action S-mim de la Sy) et l'atropine (qui empêche l'action P-mim de l'Ach), les mêmes doses d'Ach, appliquées de la même manière, ne produisent plus d'effet (partie droite du tracé *C*).

Fig. 34. — Iléon de lapin. Tyrode 38°. Amphomimétisme de l'ion Ca.
Une petite dose de $CaCl_2$ (0,02) dont l'effet est amphomimétique à prédominance P (amph P), excite l'organe, parce que l'action P-mim de l'ion K, dont l'intervention est provoquée par l'ion Ca, prédomine sur l'action propre, S-mim, de l'ion Ca. Une plus grande dose de $CaCl_2$ (0,1), dont l'effet est amph S, produit une inhibition, parce que l'action propre, S-mim, de l'ion Ca prédomine sur l'action P-mim de l'ion K, dont l'intervention est provoquée par l'ion Ca.

Fig. 35. — Iléon de rat blanc. Tyrode 38°. Amphomimétisme de l'ion K.
Une petite dose de KCl (amph S) produit une inhibition parce que l'action S-mim de l'ion Ca, dont l'intervention est provoquée par l'ion K, prédomine sur l'action P-mim propre de l'ion K. Une dose plus grande de KCl (amph P) produit une excitation, parce que l'action P-mim propre de l'ion K prédomine sur l'action S-mim de l'ion Ca, dont l'intervention est provoquée par l'ion K.

Fig. 36. — Utérus vierge de cobaye. Tyrode 38°. Inversion de l'action de l'ion Ca, après préparation de l'organe au KCl.
Tracé de gauche: une petite dose de $CaCl_2$ (amph P) produit une excitation et une plus grande dose (amph S), une inhibition de l'organe (voir l'explication à la légende de la fig. 34).
Tracé du milieu: l'Auteur traite préalablement le même organe par 0,2 KCl, qui élèvent la réactivité P-mim vis-à-vis de l'ion K (RP-mim-K). La même dose de $CaCl_2$ (0,2), qui produisait un effet amph S (inhibiteur — tracé de gauche), devient amph P après le KCl et produit une excitation et il faut une dose de 0,5 $CaCl_2$ pour obtenir un effet amph S (inhibiteur).
La RP-mim étant élevée, par l'effet du KCl, a déplacé le point isomimétique vers la droite et une dose de $CaCl_2$ (0,2), qui avant la préparation était amph S, devient amph P et produit une excitation (voir le schéma de l'amphomimétisme de l'ion Ca).
Tracé de droite: l'Auteur traite l'organe par une dose de KCl plus grande (0,35). Avec la dose de 0,4 $CaCl_2$, on obtient une excitation et la dose de 0,5, qui sur le tracé du milieu était amph S (inhibitrice), devient isomimétique (avec effet visible).

Fig. 37. — Iléon de rat blanc. Tyrode 38°. 5 cg de KCl (dose amph S) produisent une inhibition qui est due à l'effet amphomimétique à prédominance S de cette dose: l'action S-mim de l'ion Ca, dont l'intervention est provoquée par l'ion K, prédomine sur l'action P-mim propre de l'ion K. La caféine (0,04) supprime la RP-mim-K et empêche l'action excitatrice de l'ion K. Il s'ensuit que l'action S-mim de l'ion Ca, dont l'intervention est provoquée par l'ion K, n'est plus contrebalancée par l'action P-mim de l'ion K: la même dose de KCl produit une inhibition plus intense (de plus longue durée).

Fig. 38. — Iléon de rat blanc. Tyrode 38°. Inversion de l'action de l'ion Ca en une dose amph P, après la caféine.
Une petite dose de $CaCl_2$, qui a une action amph P, produit une contraction de l'organe, parce que l'action P-mim de l'ion K, dont l'intervention est provoquée par l'ion Ca, prédomine sur l'action S-mim propre de l'ion Ca. Après la caféine qui empêche l'action P-mim de l'ion Ca, le $CaCl_2$ devient exclusivement S-mim et produit une inhibition.

Fig. 39. — Iléon de rat blanc. Tyrode 38°. Accentuation de l'action inhibitrice de l'ion Ca en une dose amph S, après la caféine.
Une dose amph S de $CaCl_2$ produit une inhibition parce que l'action S-mim propre de l'ion Ca prédomine sur l'action P-mim de l'ion K, dont l'intervention est provoquée par l'ion Ca.
Mais l'inhibition est réduite par l'action de sens contraire (excitatrice) provoquée par l'ion K. On supprime l'action P-mim de l'ion K par la caféine: la même dose de $CaCl_2$ devient exclusivement S-mim et produit une inhibition plus forte qu'avant la caféine.

Fig. 40. — Iléon de lapin. Tyrode 38°. Accentuation de l'action excitatrice de l'ion K par la quinine.

Une dose amph P de KCl produit une contraction, parce que l'action P-mim propre (excitatrice) de l'ion K prédomine sur l'action S-mim (inhibitrice) de l'ion Ca, dont l'intervention est provoquée par l'ion K. Mais l'action excitatrice de l'ion K (amph P) est réduite par le fait de l'action inhibitrice de l'ion Ca, dont l'intervention est provoquée par l'ion K. On supprime l'action S-mim de l'ion Ca; l'ion K devient exclusivement P-mim et produit une excitation plus forte qu'avant la quinine.

Fig. 41. — Iléon de lapin. Tyrode 38°.

Inversion de l'action inhibitrice du $CaCl_2$, en une dose amph S, par la quinine. Après la caféine, la même dose de $CaCl_2$ redevient inhibitrice.

Voir l'interprétation dans la légende des figures précédentes.

Fig. 42. — Théorie de l'innervation réciproque (B a y l i s s) et théorie de l'amphotropisme à prédominance (D. D a n i e l o p o l u) dans le mécanisme du réflexe dépresseur et du réflexe presseur.

B a y l i s s. Le réflexe dépresseur est dû à une excitation du centre P et à une inhibition du centre S; le réflexe presseur est dû à une excitation du centre S et à une inhibition du centre P.

D a n i e l o p o l u. Le réflexe dépresseur est dû à une excitation des centres P et S prédominant sur les centres P; le réflexe presseur est dû à une excitation des centres P et S prédominant sur le centre S.

PUBLICAȚII ALE ACELUIAȘI AUTOR

1. D. Danielopolu, *Ueber din Pathogenese der ikterischen Bradycardie.* Wiener Klinische Wochenschrift, 1911, nr. 37.
2. — *Action de la digitale sur le rythme alternant.* C.R. Soc. Biol., 1912, t. LXXIII, p. 341.
3. — *Turburările ritmului cordului.* Cultura, București, 1912.
4. — *Rôle du pneumogastrique dans le ralentissement du rythme et dans le bigéminisme provoqué par la digitale au cours de l'arythmie complète (fibrillation auriculaire).* C. R. Soc. Biol., 1913, t. LXXIV, p. 971.
5. — *Recherches sur l'action de la digitale dans le rythme alternant.* Arch. mal. coeur et vaiss., noiembrie 1913, vol. 6, nr. 11, p. 689.
6. — *Rythme couplé provoqué par l'atropine dans un cas d'arythmie par extra-systoles.* Arch. mal. cœur et vaiss., martie 1914.
7. — *Action hypotensive de la digitale seule ou associée à la physostigmine chez les hypertendus.* C. R. Soc. Biol., 1916, t. LXXIX, p. 445.
8. — *L'angine de poitrine est un phénomène de fatigue myocardique. Action favorable de la digitale.* C. R. Soc. Biol., 1916, t. LXXIX, p. 448.
9. D. Danielopolu et V. Danulesco, *Action de l'adrénaline dans le blocage complet du cœur.* C. R. Soc. Biol., 1916, t. LXXIX, p. 861.
10. — *Extrasystoles provoquées par la compression oculaire dans la bradycardie nerveuse.* C. R. Soc. Biol., 1916, t. LXXIX, p. 879.
11. D. Danielopolu et N. Zaharesco, *La bradycardie des suites de couches.* C. R. Soc. Biol., 1916, t. LXXIX, p. 882.
12. D. Danielopolu, *Diferite cercetări clinice și terapeutice în bolile de inimă.* Buletinul Așezămintelor Brîncovenești, 1916.
13. — *Action de la digitale sur la tension artérielle chez les hypertendus.* Arch. mal. cœur et vaiss., mai 1917.
14. — *Des troubles cardio-vasculaires dans le typhus exanthématique, leur traitement par la strophantine et l'adrénaline.* Arch. mal. cœur et vaiss., decembrie 1916.
15. D. Danielopolu et V. Danulesco, *Extrasystoles provoquées par la compression oculaire après injection d'adrénaline.* C. R. Soc. Biol., 1915.
16. — *Résultats de la compression oculaire sur le rythme tachycardique, action de l'atropine.* C. R. Soc. Biol., 1915.
17. D. Danielopolu, *Traitement de l'insuffisance myocardique au cours du typhus à l'aide de la strophantine.* Soc. Méd.-Chir. du Front Russo-Roumain de Iassy, martie 1917.
18. D. Danielopolu et D. Simici, *Pression artérielle et phénomènes d'insuffisance surrénale dans le typhus exanthématique.* Soc. Méd.-Chir. du Front Russo-Roumain de Iassy, iunie 1917, și Arch. mal. cœur et vaiss., 1917.

19. D. Danielopolu, *Le typhus exanthématique*. Bucureşti, 1919, 1 vol., p. 512.
20. D. Danielopolu et A. Carniol, *Action de l'ésérine chez l'homme normal*. C. R. Soc. Biol., 1921, t. 86, p. 86.
21. — *Action de l'ésérine chez les vagotoniques et les sympathicotoniques*. C. R. Soc. Biol., 1921, t. 86, p. 88.
22. D. Danielopolu, A. Radovici et A. Carniol, *Réflexes oculovésical et oculo-colique; réflexe oculo-viscéro-moteur*. C. R. Soc. Biol., 1922, t. 86, p. 637.
23. — *Réflexes cutanéo-viscéraux et viscéro-moteurs de la vessie et du gros intestin*. C. R. Soc. Biol., 1922, t. 86, p. 634.
24. — *Rôle du système végétatif dans la production de l'hypertonie du muscle volontaire. Action de l'adrénaline et du chlorure de calcium*. C. R. Soc. Biol., 1922, t. 86, p. 625.
25. D. Danielopolu et A. Carniol, *Nouveaux faits démontrant l'action de l'ésérine sur le sympathique*. C.R. Soc. Biol., 1922, t. 85.
26. D. Danielopolu, S. Draganesco et P. Copăceanu, *L'action cardio-vasculaire des sels de calcium chez l'homme*. Bull. Soc. Méd. des Hôp., 1922.
27. D. Danielopolu et V. Danulesco, *Sur la conductibilité rétrograde et sur la phase réfractaire de l'oreillette*. Arch. mal. cœur et vaiss., iunie 1922.
28. D. Danielopolu et A. Carniol, *L'élément psychique dans la motilité de l'estomac chez l'homme*. C. R. Soc. Biol., 1922, t. 87.
29. — *Action de l'ésérine sur la motilité de l'estomac chez l'homme*. C. R. Soc. Biol., 1922, t. 87.
30. D. Danielopolu et A. Carniol, *Action de l'adrénaline sur l'estomac de l'homme*. C. R. Soc. Biol., 1922, t. 87.
31. — *Action du calcium sur l'estomac de l'homme*. C. R. Soc. Biol., 1922, t. 87.
32. — *Action de l'atropine sur l'estomac de l'homme*. C. R. Soc. Biol., 1922, t. 87.
33. D. Danielopolu, *Tachycardie paroxystique provoquée chez l'homme par la digitale et la strophantine*. Arch. mal. cœur et vaiss., 1922.
34. D. Danielopolu et A. Carniol, *Epreuve de l'adrénaline en injection intraveineuse*. Ann. de Médecine, 1922, t. 7, nr. 2
35. — *Epreuve intraveineuse de l'ésérine dans l'examen du système végétatif*. Presse méd., 1922.
36. D. Danielopolu, *L'action comparée de la digitale et de la strophantine*. Presse méd., 1923, nr. 24.
37. D. Danielopolu et A. Carniol, *Epreuves de l'atropine et de l'orthostatisme dans l'examen du système nerveux du cœur chez le sujet normal*. Arch. mal. cœur, et vaiss., martie 1923.
38. D. Danielopolu, A. Radovici et A. Carniol, *Action de l'atropine et du calcium sur les réflexes viscéraux*. Revue neurologique, 1923, t. 39, nr. 3.
39. D. Danielopolu, *Les épreuves végétatives*. Presse méd., 1923, nr. 39.
40. — *Le tonus normal du rythme nerveux végétatif*. Bull. méd., 1923, nr. 35.
41. — *Méthodes d'examen du système végétatif chez l'homme*. Bull. méd., 1923, nr. 35.
42. — *Classification des états végétatifs anormaux*. Bull. méd., 1923, nr. 35.
43. — *Chirurgie du système végétatif*. Bull. méd., 1923, nr. 35.
44. D. Danielopolu, D. Simici et S. Dimitriu, *Recherches sur la motililité de l'estomac. Action du vague sur la motilité de l'estomac chez l'homme*. C. R. Soc. Biol., 1924, t. 91, p. 495.
45. — *Recherches sur la motilité de l'estomac. Action de la papavérine sur la contractilité gastrique chez l'homme*. C. R. Soc. Biol., 1924, t. 91, p. 495.
46. — *Sur un phénomène respiratoire provoqué par la compression du vague chez l'homme*. C. R. Soc. Biol., 1924, t. 91, p. 497.
47. D. Danielopolu, *Action des doses faibles et des doses fortes d'atropine sur la conductibilité auriculo-ventriculaire. Dissociation de l'action chronotrope et dromotrope de l'atropine*. C. R. Soc. Biol., 1924, t. 91, p. 741.

48. D. Danielopolu, *Action de l'excitation mécanique du vague au cou sur la motilité de l'estomac chez l'homme.* Arch. internat. de physiologie, 1924, fasc. 3, vol. 23.

49. — *Action de la papavérine sur l'estomac de l'homme,* Arh. internat. de pharmacodynamie et de thérapeutique, 1924, fasc. 5—6, vol. 39.

50. — *Principes de physiopathologie végétative.* Presse méd., 1925, nr. 11.

51. — *Principes de thérapeutique végétative.* Presse méd., 1925, nr. 40.

52. — *Technique et signification de l'épreuve du vague au cou.* C. R. Soc. Biol., 1925, t. 92, p. 533.

53. D. Danielopolu, D. Simici et S. Dimitriu, *Action des petites et des grandes doses d'adrénaline sur la motilité de l'intestin grêle chez l'homme.* C. R. Soc. Biol., 1925, t. 92.

54. D. Danielopolu, A. Aslan et I. Marcou, *Sur l'existence d'un nerf presseur-dépresseur chez le chien. Considération sur le traitement chirurgical de l'angine de poitrine.* C. R. Soc. Biol., 1925, t. 95.

55. D. Danielopolu et G. G. Proca, *Recherches sur le rythme atrio-ventriculaire chez l'homme.* I. *Bradycardie atrio-ventriculaire transformée transitoirement en flutter.* Arch. mal. cœur et vaiss., aprilie, 1926.

56. — *Recherches sur le rythme atrio-ventriculaire chez l'homme.* II. *Bradycardie atrio-ventriculaire transformée provisoirement en flutter. Action du vague, de la compression oculaire, de la digitale, de l'adrénaline, de l'effort, de la respiration et de la déglutition sur la bradycardie atrio-ventriculaire.* Arch. mal. cœur et vaiss., aprilie 1926.

57. — *Recherches sur le rythme atrio-ventriculaire chez l'homme.* III. *Rythme atrio-ventriculaire avec un complexe ventriculaire situé entre deux complexes auriculaires.* Arch. mal. cœur et vaiss., aprilie 1926.

58. D. Danielopolu et G. G. Proca, *Recherches sur le rythme atrio-ventriculaire chez l'homme.* IV. *Présence simultanée d'un rythme atrio-ventriculaire et d'un flutter auriculaire partiel.* Arch. mal. cœur et vaiss., aprilie 1926.

59. D. Danielopolu, *Considérations sur la valeur des différentes épreuves du système nerveux végétatif. Epreuve du tonus et épreuve de l'excitabilité.* Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Bucarest, 1926, nr. 6.

60. — *La prova dell'atropina e dell'ortostatismo. Principio et risultate del metodo.* La Riforma Medica, 1928, nr. 13.

61. — *Les trois lois fondamentales qui régissent le fonctionnement du système nerveux végétatif à l'état normal et pathologique.* Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Bucarest, 1928, nr. 5.

62. — *Die drei Grundsätze welche die Funktion des vegetativen Nervensystems im normalen und pathologischen Zustande beherrschen.* Klin. Wschr., 1928, nr. 37.

63. — *Les trois lois fondamentales qui régissent le fonctionnement du système nerveux végétatif à l'état normal et pathologique.* Presse méd., 1928, nr. 103.

64. — *Sur les épreuves végétatives (Réponse aux deux notes publiées par M. Marinesco dans le Bull. de la Soc. Roum. de Neurologie).* Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Bucarest, 1929, nr. 6.

65. — *Die viscerographische Methode. Physiologische und pharmakodynamische Untersuchungen am normalen und kranken Menschen.* Klin. Wschr., 1929, nr. 19.

66. D. Danielopolu, D. Simici u. C. Dimitriu *Die Atropin-Orthostatismus-Probe zum Studium des vegetativen Nervensystems in Fallen von Magen und Duodenalgeschwüren.* Arch. fur Verdauungskrankheiten, Bd. XLT, 1929, vol. 41, caietul 3—4.

67. D. Danielopolu, *Der normale und pathologische Tonus des Zirkulationsapparates des Menschen.* Wien. Arch. für inn. Med., 1930, vol. XX, caietul 1—2.

68. — *Die viscerographische Methode. Menschliche normale und pathologische Physiologie und Pharmacodynamie der Motilität des Oesophags, des Magens, des Darmes und der Blase.* S. Karger, Berlin, 1930.

69. — *Action des anesthésiques sur les syndromes paroxystiques qui se produisent par l'intermédiaire du système nerveux végétatif et sur la disparition de ces syndromes pendant les affections fébriles.* Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1931, nr. 8.

70. D. Danielopolu, S. Stoicescu u. Cimino Beranger, *Die Wirkung des Atropins auf die Glykämie beim Menschen.* Klin. Wschr., 1931, nr. 7.
71. D. Danielopolu, C. Dimitriu u. Cimino Beranger, *Die massive Salizyl-alkalimethode bei der Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus.* Wien. Arch. für inn. Med., 1931, vol. 22, nr. 1.
72. D. Danielopolu, C. T. Nicolau, Papazian et Vişineanu, *Action des substances pharmacologiques sur le sang. I. Action de l'atropine à différentes doses sur les éléments plasmatiques et morphologiques du sang.* Le Sang, 1932, t. IV, nr. 8.
73. D. Danielopolu et I. Marcou, *Recherches physiologiques et pharmacodynamiques sur le muscle bronchique. Application au traitement chirurgical de l'asthme.* Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Bucarest, 1932, nr. 6.
74. D. Danielopolu, S. Stoicesco u. Cimino Beranger, *Die Wirkung des Atropins auf den Blutzucker bei Diabetikern.* Klin. Wschr., 1933, nr. 4.
75. D. Danielopolu, *Le mécanisme du tonus cardio-vasculaire. Rôle des trois zones réflexogènes.* Presse méd., 1933, nr. 66.
76. D. Danielopolu et N. Radulesco, *Accoutumance de l'homme à l'atropine. Dangers des associations de morphine avec atropine ou autres alcaloïdes de son groupe.* Bull. Acad Méd., 1936, t. I, nr. 1.
77. — *Amphotropisme de l'atropine. Méthode mythridatisante à l'atropine.* Bull. Acad. Méd., 1936, t. I.
78. — *Traitement préventif du mal de mer par la méthode mythridatisante à l'atropine.* Bull. Acad. Méd., 1936, t. I, nr. 1.
79. — *Préparation du malade pour l'anesthésie générale par la méthode mythridatisante à l'atropine. Procédé sino-carotidien dans les arrêts respiratoires anesthésiques.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1936, t. I, nr. 1.
80. — *Méthode hypoamphotonique à l'atropine. Traitement de certains syndromes végétatifs (asthme, mal de mer etc.) et préparatifs pour l'anesthésie générale.* Presse méd., 1936.
81. D. Danielopolu, S. Stoicescu et T. Tanasoca, *Recherches sur la pharmacodynamie de la glycémie à l'état normal et pathologique.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1936, t. II, nr. 6.
82. D. Danielopolu, S. Stoicesco et Cimino Beranger, *L'action de la pilocarpine du chlorure de calcium sur la glycémie chez l'homme normal.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1936, t. II, nr. 6.
83. D. Danielopolu et A. Aslan, *Clinostatisme et orthostatisme. Mécanisme des syndromes orthostatiques.* Presse méd., 1927.
84. D. Danielopolu, *La méthode viscérographique. Recherches de physiologie et de pharmacodynamie normale et pathologique chez l'homme.* Bruxelles méd., 1936, nr. 25.
85. D. Danielopolu et I. Marcou, *Amphomimétisme de l'adrénaline.* Journ. de physiol. et de pathol. gén., 1936, t. 36.
86. — *Effets sensibilisants des petites doses et antagoniste des grandes doses d'acétylcholine pour l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline.* C. R. Soc. Biol., 1939, t. 131, p. 21.
87. D. Danielopolu, *Sur certaines erreurs de technique et d'interprétation dans la physiologie normale et pathologique du système nerveux de la vie végétative.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1940, vol. VI, nr. 1–2.
88. D. Danielopolu et I. Marcou, *Sur la réanimation du cœur par l'injection intracardiaque d'adrénaline. Procédé à l'adrénaline-atropine-strophantine.* Presse méd., 1940.
89. — *Amphomimétisme de l'adrénaline et de la sympathine.* Bull. Acad. Méd. Roum., nr. 5, 1940.
90. — *Amphomimétisme de l'acétylcholine.* Acad. Méd. Roum., nr. 5, 1939.
91. — *Sensibilisation et accoutumance à l'adrénaline, à la sympathine et à l'acétylcholine.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1940, nr. 5.
92. — *Etat des vaisseaux chez le chien et le chat après la surrénalectomie.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1940, nr. 5.

93. D. Danielopolu et I. Marcou, *Phénomènes de sensibilisation entre l'acétylcholine et l'adrénaline (sympathine).* Bull. Acad. Méd. Roum., 1940, nr. 3.

94. — *Nouvelle conception sur le rôle du sympathique et du parasympathique dans la régulation fonctionnelle de l'organe terminal.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1940, nr. 3.

95. — *Mécanisme de régulation intersympatho-parasympathique de l'organe terminal.* C. R. Soc. Biol., 1940.

96. D. Danielopolu, *Recherches sur l'adrénaline.* Acad. sci., Paris, 1940.

97. — *Nouvelle conception sur le fonctionnement du système nerveux. Vie végétative et vie de relation. Utilité des épreuves de l'atropine et de l'orthostatisme, de l'épreuve locale à l'atropine et de l'épreuve d'excitabilité à l'atropine.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942.

98. — *Explication de l'amphomimétisme de l'ésérime.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942, t. XII.

99. — *Amphomimétisme de l'acétylcholine.* Acad. sci., Paris, 1943.

100. — *Le phénomène de l'amphomimétisme. Hypothèse de la riposte cellulaire compensatrice. Sympathine. Acétylcholine.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942, nr. 5—6.

101. — *Rôle physiologique de l'adrénaline, de la sympathine et de l'acétylcholine. Préadrénalinémie et pré-cholinémie permanentes. Adrénalinémie et acétylcholinémie transitoires.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942.

102. — *Recherches sur les substances dites sympatholytiques et parasympatholytiques. Substances sympathofrénatrices (ergotamine 883, F, etc.), parasympathofrénatrices (atropine) et amphofrénatrices (grandes doses des mêmes substances). Substances histaminofrénatrices.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942.

103. — *Facteurs adrénergiques, sympathinergiques, acétylcholinergiques et histaminergiques.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942.

104. — *Le phénomène de l'acétylcholinogénèse et le phénomène de décholinisation tissulaire.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942.

105. — *Rôle des médiateurs chimiques dans l'action des substances étrangères introduites dans l'organisme.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942, nr. 5 — 6.

106. — *Innervation inverse des organes et leurs vaisseaux nourriciers, mécanisme nerveux de l'infatigabilité des organes.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942, nr. 5 — 6.

107. — *Méthode strophantino-atropinique dans le traitement de l'insuffisance myocardique.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942.

108. — *Ce qu'on appelle anaphylaxie est de l'acétylcholine (choc paraphylactique).* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942.

109. — *Le choc acétylcholinique et le coup adrénalinique.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942.

110. — *Recherches sur l'immunité et sur l'anaphylaxie. Phylaxie et paraphylaxie.* I-er mémoire. Bull. Acad. Méd. Roum., 1943.

111. — *Recherches sur l'immunité et sur l'anaphylaxie. Phylaxie et paraphylaxie.* II-ème Mémoire. Bull. Acad. Méd. Roum., 1943.

112. — *Asthme paraphylactique et acétylcholine. Traitement préventif et curatif de l'accès par les doses parasympathofrénatrices d'atropine.* Bull. Acad. Méd. Paris, 1943.

113. — *Une nouvelle preuve contre la théorie de l'innervation réciproque.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942.

114. — *Mécanisme de l'action excitatrice du sympathique et inhibitrice du parasympathique sur certains organes et de l'action inverse sur d'autres.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942.

115. — *Sur l'action inverse de l'adrénaline sur certaines catégories d'organes.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942.

116. — *Action amphofrénatrice des substances dites sympatholytiques.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1942.

117. — *Nature acétylcholinique du choc anaphylactique et du choc gélosique.* Bull. Acad. des Sci., Paris, 1943.

118. — *Agar-Aga Schock.* Wien. Klin. Wschr., 1943.

119. — *Choc paraphylactique acétylcholinique et choc paraphylactique histaminique.* Presse méd., 1943.

120. — *Nature acétylcholinique du choc paraphylactique.* Presse Méd., 1943.

121. D. Danielopolu, *Rôle des médiateurs chimiques dans l'action de la digitale et de la strophantine.* Presse méd., 1943.

122. — *Identität des anaphylaktischen Phänomene mit Acetylcholinischock. Begünstigende Wirkung des Physostigmins und Strophantins; hemmende Wirkung des Atropins.* Wien. Klin. Wschr., 1943.

123. — *Beeinflussung des paraphylaktischen Acetylcholinischock. Begünstigende Wirkung des Physostigmins und Strophantins; hemmende Wirkung des Atropins.* Wien. Klin. Wschr., 1943.

124. — *Anaphylaktischer Schock durch diphterisches Toxin-antitoxin hervorgerufen beim eserinierten Meerschweinchen.* Klin. Wschr., 1943.

125. — *Die intrakardiale Verabreichung von Atradrenostrophantin zur Wiederbelebung des Herzens.* Arch. f. Kreislaufforschung, 1943.

126. — *Untersuchungen über das Acetylcholin. Die amphomimetische Wirkung dieser Substanz Seine physiologische Wirksamkeit.* Arch. f. Kreislaufforschung, 1943.

127. — *Le choc acétylcholinique et le coup adrénalinique.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1943.

128. — *Untersuchungen über Skelett und vegetative Muskeln.* Partea I. Wien. Arch. finn. Med., 1943.

129. D. Danielopolu u. G. G. Proca, *Untersuchungen über Skelett und vegetative Muskeln.* Partea a II-a. Wien. Arch. f. inn. Med., 1943.

130. D. Danielopolu, *Synergische und antagonistische Wirkung des Acetylcholins und Adrenalins.* Deutsche Med. Wschr., 1943.

131. — *Amphomimetismus des Adrenalins und des Sympathins.* Arch. f. Kreislaufforschung, 1943.

132. D. Danielopolu, M. Popesco et E. Mezincesco, *Nouvelles recherches sur l'action acétylcholinergique des antigènes.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1944.

133. — *Action inactivante de la strophantine sur la cholinestérase.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1944.

134. — *Action favorisante de la strophantine sur les propriétés de l'adrénaline.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1944.

135. D. Danielopolu et A. Crivetz, *Action parasympathofrénatrice et action inactivante de l'atropine sur la cholinestérase.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1944.

136. D. Danielopolu, *Le rôle de la sympathine et de l'acétylcholine dans l'action de la digitale et de la strophantine.* Presse méd., 1944.

137. — *A propos du rôle de l'acétylcholine et de la sympathine dans l'action de la digitale et de la strophantine.* Presse méd., 1944.

138. — *Der Amphomimetismus.* Wien. Med. Wschr., 1944.

139. — *Synergische und antagonistische Wirkung des Adrenalins (Sympathin) und des Acetylcholins.* Deutsche Med. Wschr., 1944.

140. — *Amphomimetismus der vegetativen Faktoren.* Wien. Med. Wschr., 1944.

141. — *Rôle de l'acétylcholine dans le choc anaphylactique sur l'organe isolé.* Bull. Acad. Sci., Paris, 1944.

142. D. Danielopolu, M. Popescu u. E. Mezincescu, *Neue Auffassung über den Wirkungsmechanismus der Arzneimittel der Digitalisgruppe.* Partea I-a. *Inactivierende Wirkung des Strophantins auf die Cholinesterase.* Arch. f. Kreislaufforschung, 1944.

143. — *Neue Auffassung über den Wirkungsmechanismus der Arzneimittel der Digitalisgruppe.* Partea a II-a. *Die begünstigende Wirkung des Atropins auf Adrenalinwirkung.* Arch. f. Kreislaufforschung, 1944.

144. — *Inactivierende Wirkung des Strophantins auf die Cholinesterase.* Partea a III-a. *Adrenosekreiswirkung des Strophantins.* Arch. f. Kreislaufforschung, 1944.

145. D. Danielopolu et A. Crivetz, *Principes physiologiques du traitement à l'acétylcholine. Son indication dans l'hypotonie essentielle et dans le collapsus aigu. Ses dangers dans l'hypertension.* Presse méd., 1941—1945.

146. D. Danielopolu, M. Popesco et E. Mezincesco, *Action parasympathofrénatrice et histaminofrénatrice de l'antergan (2339 R-P).* Journ. de Physiol. et Pathol. gén., 1941 — 1945.

147. D. Danielopolu, *La pathogénie de la maladie du sérum, des infections et d'autres maladies spécifiques.* Presse méd., 1944.
148. D. Danielopolu, M. Popesco et Ed. Mezincesco, *Action comparative de l'atropine et de l'atropine-antergan.* Journ. de Physiol., 1941 — 1945.
149. — *Action acétylcholinergique des antigènes* (Nouvelles recherches). Journ. de Physiol., 1941 — 1945.
150. D. Danielopolu et M. Popesco, *Nouvelles recherches sur l'action acétylcholinergique de l'Agar-Agar.* Journ. de Physiol., 1941 — 1945.
151. D. Danielopolu, *Recherches sur l'action végétative des substances frénatrices.* C. R. Soc. Biol., 1944.
152. — *Traitement des syndromes paraphylactiques (anaphylactiques) par l'atropine-antergan.* Bull. Acad. Méd. Paris, 1944.
153. D. Danielopolu, M. Popesco et Ed. Mezincesco, *Action comparative de l'histamine et de l'Ach sur la sécrétion de l'adrénaline et action de l'atropine sur la cholinestérase et l'histaminase.* C. R. Soc. Biol., Paris, 1944.
154. D. Danielopolu, *Direkte hypertonische und indirekte hypotonische Wirkung des Acetylcholins auf die willkürliche Muskulatur.* Wien. Med. Wschr., 1944.
155. D. Danielopolu u. M. Popescu, *Paraphylaktischer Schock auf Meerschwein Uterus.* Deutsche Med. Wschr., 1944.
156. D. Danielopolu, M. Popesco et F. Mezincesco, *Action inactivante de la strophantine sur la cholinestérase,* C. R. Soc. Biol., Paris, 1944.
157. — *Action adrénalino-sécrétrice de la strophantine,* C. R. Soc. Biol., Paris, 1944.
158. D. Danielopolu, *Sur le rôle de l'acétylcholine et de la sympathine dans l'action de la digitale et de la strophantine.* Presse méd., 1944.
159. D. Danielopolu, M. Popa et A. Crivetz, *Influence du pyramidon, de l'acide salicylique et du salicylate de soude sur l'action des facteurs végétatifs naturels. Déductions thérapeutiques.* Presse méd., 1946.
160. D. Danielopolu et A. Crivetz, *Principes physiologiques du traitement avec l'acétylcholine.* Presse méd., 1945.
161. D. Danielopolu et M. Popesco, *Réactivité parasympathomimétique après décholinisation et récholinisation de l'intestin.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1946.
162. — *Nouveaux faits démontrant que l'action de l'adrénaline sur la fibre longitudinale de l'intestin terminal de cobaye est due à l'acétylcholine libérée indirectement par l'action de l'adrénaline.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1946.
163. D. Danielopolu, *Le mécanisme de l'antiparaphylaxie. Déductions thérapeutiques.* Presse méd., 1946.
164. D. Danielopolu et M. Popesco, *Essais de classification des differentes catégories d'organes suivant leur mécanisme de régulation végétative.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1946.
165. — *Méthode pour étudier l'inactivation de l'adrénaline et de l'acétylcholine dans les tissus et l'action inactivante des médicaments sur la cholinestérase et sur les facteurs adrénolytique des tissus.* Acad. Méd. Roum., 1946.
166. — *Action de l'adrénaline sur les différentes portions de l'intestin grêle de cobaye et de lapin.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1946.
167. — *Action anti-acétylcholinolytique et anti-adrénolytique de l'ésérine.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1946.
168. D. Danielopolu, *Principes de pharmacodynamie et de thérapeutique non spécifique. Thérapie favorisante. Thérapie frénatrice ou frénatothérapie et thérapie combinée.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1946.
169. D. Danielopolu, C. Nicolau, M. Gavrilesco et I. Bruckner, *Action de l'antigène, de l'ésérine et de la strophantine sur la formule leucocytaire et sur les globulines du sang. Action globulinogène de l'acétylcholine* (Note préliminaire). Bull. Acad. Méd. Roum., 1946.
170. D. Danielopolu et I. Bruckner, *Choc paraphylactique sur un organe terminal en état d'hyperréactivité parasympathomimétique.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1946.

171. D. Danielopolu et G. G. Popa, *Action anti-acétylcholinolytique et anti-adrénolytique de la strophantine.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1946.

172. D. Danielopolu, *Acétylcholinothérapie.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1947.

173. D. Danielopolu et G. G. Popa, *Action anti-adrénolytique de l'atropine.* Bull. Acad. Méd. Roum, 1946.

174. — *Production de l'Ach dans l'intestin isolé de cobaye et de lapin.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1946.

175. D. Danielopolu, *Hiperreactivitatea corticală la acetilcholină provocată pe cobai prin modificarea excitației scoarței.* Bul. Acad. Med. Rom., 1946.

176. D. Danielopolu și I. Bruckner, *Ceea ce se numește antianafilaxie este un fenomen de decolinizare tisulară.* Bul. Acad. Med. Rom., 1946.

177. D. Danielopolu, A. Rudeanu și S. Simionescu, *Acțiunea comparativă a acetilcolinei, strofantinei și ezerinei asupra scoarței cerebrale.* Acad. Med. Rom., 1946.

178. D. Danielopolu, *Mécanisme de la phylaxie (immunité), de la paraphylaxie (anaphylaxie) et des maladies spécifiques provoquées par les antigènes (maladie du sérum, maladies infectieuses).* I-er Mémoire. *Conception personnelle.* Revue d'Immunologie, 1946.

179. D. Danielopolu et M. Popesco, *Nouvelle preuve de l'action acétylcholinique des antigènes.* C. R. Soc. Biol., 1946.

180. — *Choc paraphylactique (anaphylactique) provoqué par un mélange neutre de t-AD chez le cobaye strophantinisé.* C. R. Soc. Biol., 1946.

181. D. Danielopolu, *Choc paraphylactique provoqué sur l'intestin par un mélange de toxine-antitoxine diphtérique.* C. R. Soc. Biol., 1946.

182. — *Les deux phases de l'hypertension provoquées par l'Ach après l'atropine.* C. R. Soc. Biol., 1946.

183. — *Le choc acétylcholinique.* Acta Med. Scandinavica, 1946.

184. — *Nouvelles preuves de la nature acétylcholinique du choc paraphylactique (anaphylactique). Recherches sur l'organe isolé.* Acta Med. Scandinavica, 1946.

185. — *Le mécanisme de l'antiparaphylaxie (antianaphylaxie). Déductions thérapeutiques.* Presse méd., 1946.

186. — *Le phénomène d'antagonisme interstimulant dans l'équilibre de la vie végétative.* Schw. Med. Wschr., 1946.

187. D. Danielopolu, C. Nicolau, E. Gavrilesco et I. Bruckner, *Rôle de l'acétylcholine dans la production des anticorps. Action globulinogène de l'acétylcholine.* Acta Med. Scandinavica, 1946.

188. D. Danielopolu, M. Popesco et Gr. Gr. Popa, *Action of the drugs on the cholinesterase and on the adrenolytic factors. Inactivity action of eserine, strophantine and vitamine C on cholinesterase and on the adrenolytic factors.* Acta Med. Pharmacologica, Stockholm, 1946.

189. D. Danielopolu, *Rôle respectif de l'acétylcholine et de l'histamine dans le choc paraphylactique.* Schw. Med. Wschr., 1946.

190. — *Rôle vital de première importance de l'acétylcholine dans l'organisme.* Ann. de Méd. de Paris, 1946.

191. — *Sur le rôle de l'acétylcholine dans la production du choc paraphylactique (anaphylactique).* Presse méd., 1947.

192. — *Ce qu'on appelle anti-anaphylaxie est un phénomène de décholinisation tissulaire.* Revue d'Immunologie, 1946.

193. — *Etude comparative sur l'action des médicaments frénateurs (atropine, 883 F, ergotamine, yohimbine, antergan, pyramidon, acide salicylique). Déductions thérapeutiques.* Acad. Méd. Paris, 1946.

194. D. Danielopolu, *Le rapport acétylcholine-cholinestérase, conditions de production du choc acétylcholinique et conditions qui le défavorisent.* Bull. Acad. Méd., Paris, 1946.

195. D. Danielopolu et Gr. Gr. Popa, *Action anti-adrénolytique de l'atropine.* C.R. Soc. Biol., 1948.
196. D. Danielopolu, *La digitale et les strophantines considérées comme médicaments favorisants des médiateurs chimiques. Leur action sur le myocarde normal dans l'insuffisance myocardique et dans les maladies autres que celles de l'appareil circulatoire.* Cardiologie, Zürich, 1946.
197. — *Le mécanisme intersympathoparasympathique dans l'organe terminal.* Masson, Paris, Presse méd., 1946.
198. — *Mécanisme de la phylaxie (immunité), de la paraphylaxie (anaphylaxie) et des maladies spécifiques provoquées, par les antigènes (maladies du sérum, maladies infectieuses etc.).* 2-ème mémoire. *Preuves et arguments en faveur de notre théorie. Action acétylcholinergique des antigènes et de l'agar-agar. Rôle de l'Ach dans la production des anticorps. L'amphotonie paraphylactique.* Revue d'Immunologie, 1947.
199. D. Danielopolu, C. Nicolau, A. Nestoresco, E. Gavrilesco et I. Bruckner, *Mécanisme de l'immunité (phylaxie), de la paraphylaxie (anaphylaxie) et des maladies specifiques provoquées par les antigènes (maladie du sérum, maladies infectieuses etc.).* 3-ème mémoire. *Modifications de la formule leucocytaire produites par les antigènes et par l'acétylcholine. Action globulinogène de l'acétylcholine. Mécanisme de production des anticorps.* Revue d'Immunologie, 1947.
200. D. Danielopolu, *Mécanisme de l'immunité (phylaxie) de la paraphylaxie (anaphylaxie) et des maladies spécifiques provoquées par les antigènes (maladie du sérum, maladies infectieuses etc.).* 4-ème mémoire. *Preuves et arguments en faveur de notre théorie. Le choc paraphylactique (anaphylactique) est un choc acétylcholinique.* Revue d'Immunologie, 1947.
201. — *Mécanisme de l'immunité (phylaxie), de la paraphylaxie (anaphylaxie) et des maladies spécifiques provoquées par les antigènes (maladie du sérum, maladies infectieuses etc.).* 5-ème mémoire. *Preuves et arguments en faveur de notre théorie. Rôle de l'histamine.* Revue d'Immunologie, 1947.
202. D. Danielopolu et S. Simionescu, *Action pharmacodynamique de la substance 3277 R-P.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1947.
203. D. Danielopolu, *Sur l'action des substances frénatrices.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1947.
204. — *Les erreurs commises dans la question du mécanisme du choc paraphylactique.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1947.
205. D. Danielopolu et S. Rosenzweig, *Action du pyramidon et de l'atropine dans la maladie de Quincke.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1947.
206. D. Danielopolu et M. Popesco, *Action de l'adrénaline et de l'Ach sur l'utérus vierge et gravide de cobaye.* C.R. Soc. Biol., Paris, 1947.
207. D. Danielopolu, *The efficacity of the so called anti-histaminic drugs in the paraphylactic (anaphylactic) schock does not prove its histaminic origine.* Acta Med. Scandinavica, 1947.
208. — *La digitale considérée comme médicament végétatif.* Presse méd., 1947.
209. — *Efficacité et tolérance aux médicaments digitaliques selon la concentration en sympathine et en Ach de l'organisme.* Soc. Fr. de Cardiol., 1947.
210. D. Danielopolu et S. Simionescu, *Influence de la substance 3277 R-P sur l'action de l'acétylcholine, de l'ion K et de l'histamine.* C.R. Soc. Biol., 1948.
211. D. Danielopolu, *Action de l'adrénaline et de l'acétylcholine sur l'utérus vierge de cobaye.* C.R. Soc. Biol., 1948.
212. D. Danielopolu et M. Popesco, *Action de l'adrénaline et de l'acétylcholine sur l'intestin grêle de cobaye.* C.R. Soc. Biol., 1948.
213. D. Danielopolu et S. Rosenzweig, *Traitement de l'asthme et de la maladie de Quincke et d'autres syndromes paraphylactiques par le pyramidon-atropine et par l'antergan-atropine.* Bull. Acad. Méd., Paris, 1948.
214. D. Danielopolu, M. Popesco et S. Simionesco, *Action amphomimétique de l'ion Ca.* C.R. Soc. Biol., 1948.

215. D. Danielopolu, *Au sujet de l'existence d'une substance mère de l'adrénaline et du rôle de la médullo-surrénale.* Presse méd., 1948.

216. D. Danielopolu, M. Popesco et S. Simionesco, *Action amphomimétique de l'ion Ca.* C.R. Soc. Biol., 1948.

217. D. Danielopolu et M. Popesco, *Action de l'adrénaline et de l'acétylcholine sur l'intestin grêle de cobaye.* C.R. Soc. Biol., 1948.

218. D. Danielopolu, *Le phénomène d'antagonisme interstimulant dans l'équilibre de la vie végétative.* Schw. Med. Wschr., 1948.

219. — *Rôle respectif de l'Ach et de l'histamine dans le choc paraphylactique.* Schw. Med. Wschr., 1948.

220. — *Nouvelles preuves de la nature acétylcholinique du choc paraphylactique (anaphylactique). Recherches sur l'organe isolé.* Acta Med. Scandinavica, 1948.

221. — *Le mécanisme de l'antiparaphylaxie (antianaphylaxie). Déductions thérapeutiques.* Presse méd., 1948.

222. D. Danielopolu et S. Rosenzweig, *Traitement de l'asthme et de la maladie de Quincke et d'autres syndromes paraphylactiques par le pyramidon-atropine et par l'antergan-atropine.* Acad. Méd. Paris, 1948.

223. D. Danielopolu, S. Rosenzweig et S. Simionesco, *Recherches sur le mécanisme d'action de quelques médicaments antiparaphylactiques.* Bull. Acad. Méd. Roum., 1948.

224. D. Danielopolu, A. Rudeanu, I. Bruckner et S. Simionesco *Libération d'acétylcholine dans le choc paraphylactique.* Bull. Acad. Roum., 1948.

225. D. Danielopolu, *Phylaxie, anaphylaxie, allergie et pathergie.* Sem. des Hôp., 1948.

226. — *Action inverse de l'atropine dans la paraphylaxie.* Paris médical, 1948.

227. — *Action inverse de l'adrénaline dans la paraphylaxie.* Bull. Soc. Méd. des Hôp., 1948

228. D. Danielopolu, A. Rudeanu, I. Bruckner et S. Simionesco, *Libération d'acétylcholine dans le choc paraphylactique,* C.R. Soc. Biol., Paris, 1948.

229. D. Danielopolu, *L'action non spécifique des médicaments digitaliques. Déductions thérapeutiques.* Ars. Medici, Basel, 1948.

230. — *L'asthme considéré comme un choc acétylcholinique. La frénothérapie et la thérapeutique décholinisante dans l'asthme.* Journ. franç. de méd. et de chir. resp., 1948.

231. D. Danielopolu, C. I. Urechia, S. Simionesco, Gr. Gr. Popa et I. Finkelştein, *Production d'histamine pendant l'accès épileptiforme provoqué chez le chien par l'acétylcholine ou par l'électrochoc. Rôle de l'histamine dans la production de la fatigue et du sommeil.* Acad. Méd. Paris, 1948.

232. D. Danielopolu, *Action inverse des petites et des grandes doses des médicaments à l'état normal et pathologique.* Acta Med. Scandinavica, 1948.

233. D. Danielopolu, Ş. Fotino şi M. Paţac, *Cercetări privitoare la acţiunea veratrinei, sărurilor de bariu şi medicamentelor digitalice asupra fazei refractare a miocardului. Acţiunea acetilcolinei, adrenalinei, calciului şi potasiului asupra semiritmului. (Halbrythmus) provocat de aceste medicamente.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, nr. 4, aprilie 1950, p. 259.

234. D. Danielopolu, G. Cărbunescu şi Şerban Fotino, *Cercetări asupra acţiunii inverse a dozelor mici şi dozelor mari de adrenalină pe inima izolată de broască.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, nr. 4, aprilie 1950, p. 269.

235. D. Danielopolu, Marin Popescu şi S. Simionescu, *Producerea Ach prin efectul Adr.* Acad. Rom., 1948.

236. D. Danielopolu şi Gr. Gr. Popa, *Influenţa favorizantă a strofantinei asupra acţiunii ionului K. Caracteristicele acţiunii medicamentelor digitalice.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria B, t. I, nr. 2, ianuarie 1949, p. 167.

237. D. Danielopolu şi S. Simionescu, *Inversarea acţiunii strofantinei prin cafeină. Deducţiuni terapeutice.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria B, t. I, nr. 1, noiembrie-decembrie 1948, p. 175.

238. D. Danielopolu, Marin Popescu şi S. Simionescu, *Fenomene de antagonism cu stimulare reciprocă în organul terminal între ionul Ca şi ionul K. Antagonism interstimulant*. Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria B, t. I, nr. 2, ianuarie 1949, p. 193.

239. D. Danielopolu, B. Nestorescu, S. Simionescu şi Gr. Gr. Popa, *Cercetări asupra reactivităţii fibrei longitudinale şi fibrei circulare în diferitele porţiuni ale intestinului subţire de cobai faţă de acetilcolină şi de histamină*. Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., seria B, t. I, nr. 1, noiembrie-decembrie 1948, p. 37.

240. D. Danielopolu, I. Bruckner şi S. Simionescu, *Şoc parafilactic (anafilactic) pe diferite porţiuni ale intestinului subţire de cobai*. Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria B, t. I, nr. 3, februarie 1949, p. 227.

241. — *Influenţa ezerinei, strofantinei, adrenalinei şi atropinei asupra şocului parafilactic (anafilactic) provocat pe organ izolat (ileon terminal de cobai)*. Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria B, t. I, nr. 3, februarie 1949, p. 259.

242. D. Danielopolu şi Silvia Simionescu, *Asupra acţiunii acetil-cholinergice a antigenelor. Mecanismul şi tratamentul şocului primar*. Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria B, t. I, nr. 4, martie 1949, p. 347.

243. D. Danielopolu, I. Bruckner şi Silvia Simionescu, *Cercetări noi asupra rolului acetilcholinei şi histaminei în producerea şocului parafilactic (anafilactic). Deducţii terapeutice*. Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria B, t. I, nr. 4, martie 1949, p. 353.

244. D. Danielopolu şi S. Simionescu, *Fenomen de adiţiune, fenomen de obişnuinţă şi fenomen de inversare obţinute cu acetilcholină. Ipoteză de lucru relativ la fenomenele de acumulare, de hipersensibilitate, de toleranţă şi de inversare în acţiunea medicamentelor*. Anal. Acad. R.P.R., Seria B, t. I, mem. nr. 10, p. 331.

245. — *Influenţa novocainei (procainei) asupra acţiunii acetilcholinei, adrenalinei, ionului K, ionului Ca şi histaminei*. Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria B, t. I, nr. 6, mai 1949, p. 549.

246. D. Danielopolu, Marin Popescu şi Silvia Simionescu, *Cercetări asupra fiziologiei veziculei seminale. Consideraţiuni asupra organelor excitate atît de parasimpatic cît şi de simpatic (ileon terminal de cobai, uter de cobai, de iepure şi de femeie)*. Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria B, t. I, nr. 6, mai. 1949, p. 561.

247. D. Danielopolu, Şerban Fotino şi Maria Simionescu-Paţac, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra acţiunii saponinelor*. Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, nr. 4, aprilie 1950, p. 283.

248. D. Danielopolu, Silvia Simionescu, Maria Paţac, Ş. Fotino şi Maria Corneanu, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra substanţelor considerate ca avînd o acţiune digitalică. Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra digitalei, strofantinelor şi hellebrinei*. Anal. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, mem. nr. 16, p. 375.

249. D. Danielopolu, Maria Simionescu-Paţac, Ş. Fotino şi Maria Corneanu, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra substanţelor considerate ca avînd o acţiune digitalică*. IV. *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra acţiunii violetului de metil, kristall-violetului, sărurilor de Ba şi veratrinei*. Anal. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, mem. nr. 16, p. 410.

250. D. Danielopolu, Silvia Simionescu, Maria Simionescu-Paţac, Şerban Fotino şi Maria Corneanu, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra substanţelor considerate ca avînd o acţiune digitalică. Ce trebuie să numim « medicamente digitalice ». Deducţiuni terapeutice*. Anal. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, mem. nr. 16, p. 415.

251. D. Danielopolu şi Ş. Fotino, *Cercetări asupra acţiunii împiedecătoare a chininei faţă de ionul Ca*. Acad. R.P.R., 1950.

252. D. Danielopolu, N. N. Gheorghiu şi Silvia Simionescu, *Cercetări de fiziologie şi farmacodinamie pe organe izolate de om*. Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, nr. 5, mai 1950, p. 393.

253. D. Danielopolu, Maria Simionescu-Paţac, Şerban Fotino şi Maria Corneanu, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra cocainei, tutocainei, pantocainei şi novocainei pe organele terminale.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, nr. 8, august-septembrie-octombrie 1950, p. 917.

254. D. Danielopolu, Maria Simionescu-Paţac, Şerban Fotino şi R. Müller, *Mecanismul fenomenelor de antagonism şi sinergism între cafeină şi medicamentele digitalice, studiat pe baza principiilor de farmacodinamie nespecifică.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, nr. 7, iulie 1950, p. 803.

255. D. Danielopolu şi Maria Corneanu, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra activităţii musculaturii voluntare.* Nota II. *Acţiunea nespecifică a strofantinei, digitosidului, cedilanidului şi digilanidului asupra muşchiului abdominal de broască.* Comunicările Acad. R.P.R., t. I, nr. 8, august 1951, p. 787.

256. D. Danielopolu şi Maria Corneanu, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra activităţii musculaturii voluntare.* Nota III. *Acţiunea nespecifică a scilarenului, cimarinului, adonidinei, convalamarinei, clorurii de Ba şi violetului de metil asupra muşchiului abdominal de broască.* Comunicările Acad. R.P.R., t. I, nr. 8, august 1951, p. 793.

257. — *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra activităţii musculaturii voluntare.* Nota IV. *Acţiunea nespecifică a atropinei, hiosciaminei, scopolaminei şi duboisinei asupra muşchiului voluntar.* Comunicările Acad. R.P.R., t. I, nr. 8, august 1952, p. 797.

258. — *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra activităţii musculaturii voluntare.* Nota V. *Acţiunea nespecifică a cloralului, cloroformului, paraldehidei, luminalului şi veronalului asupra muşchiului abdominal de broască.* Comunicările Acad. R.P.R., t. I, nr. 8, august 1951, p. 801.

259. D. Danielopolu, *Cercetări asupra «legii predominenţelor» în fiziologie, în patologie, în farmacodinamie şi în terapeutică.* Memoriul I. *Cercetări asupra legii predominanţelor în fiziologie.* Studii şi cercetări de fiziologie normală şi patologică, an. I, 1950, p. 17.

260. — *Cercetări asupra «legii predominenţelor» în fiziologie, în patologie, în farmacodinamie şi în terapeutică.* Memoriul II. *Cercetări asupra «legii predominenţelor» în patologie, în farmacodinamie şi în terapeutică. «Sindrome de predominenţă». «Sindrome de sinergism».* Studii şi cercetări de fiziologie normală şi patologică, an. I, 1950, p. 77.

261. D. Danielopolu, Silvia Simionescu, Maria Paţac şi Rodica Müller, *Asupra fenomenelor de sinergism şi antagonism în farmacodinamie.* Memoriul I. *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra cafeinei şi chininei.* Studii şi cercetări de fiziologie şi neurologie, an. II, 1951, p. 27.

262. D. Danielopolu, S. Simionescu, M. Paţac şi M. Corneanu, *Influenţa clorurii de sodiu şi a glucozei în soluţie hipertonică asupra acţiunii acetilcolinei, ionului potasic, histaminei, ezerinei şi strofantinei.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţiunea de ştiinţe medicale, t. III, nr. 1, ianuarie-februarie-martie 1951, p. 205.

263. D. Danielopolu, M. Paţac şi M. Corneanu, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra acţiunii ezerinei. Deducţiuni terapeutice.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţiunea de ştiinţe medicale, t. III, nr. 1, ianuarie-martie 1951, p. 217.

264. D. Danielopolu, Silvia Simionescu, Maria Paţac şi Maria Corneanu, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra acţiunii clorurii de tetraetilamoniu (etamon).* I. *Acţiunea farmacodinamică a etamonului asupra organelor terminale.* Comunicările Acad. R.P.R., t. I, nr. 6, iunie 1951, p. 533.

265. D. Danielopolu şi Ş. Fotino, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra acţiunii clorurii de tetraetilamoniu (etamon).* II. *Acţiunea etamonului asupra adrenalino-secreţiei.* Comunicările Acad. R.P.R., t. I, nr. 6, iunie 1951, p. 537.

266. D. Danielopolu, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra acţiunii clorurii de tetraetilamoniu (Etamon).* III. *Consideraţiuni asupra tratamentului medicamentos al hipertensiunii arteriale şi asupra valorii terapeutice a etamonului.* Comunicările Acad. R.P.R., t. I, nr. 9–10, septembrie-octombrie 1951, p. 967.

267. D. Danielopolu, Silvia Simionescu, Maria Simionescu-Paţac şi Şerban Fotino, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra vitaminei C.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, nr. 6, iunie 1950, p. 603.

268. D. Danielopolu, Maria Simionescu-Patac şi Şerban Fotino, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra acidului paraminobenzoic (vitamina H' = Paba).* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, nr. 6, iunie 1950, p. 609.

269. D. Danielopolu, Maria Paţac, Şerban Fotino şi Maria Corneanu, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra nicotinei. Acţiunea sa nespecifică şi specifică pe organul terminal.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, nr. 9, noiembrie 1950, p. 1223.

270. D. Danielopolu şi Şerban Fotino, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică în acţiunea nicotinei asupra adrenalino-secreţiei. Caracterele generale ale acţiunii nicotinei. Consideraţiuni asupra ipotezei acţiunii paralizante a nicotinei asupra sinapsei în sistemul vegetativ.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, nr. 8, august-septembrie-octombrie 1950, p. 1011.

271. D. Danielopolu, *Noua concepţie asupra fenomenelor de sinergism şi de antagonism, bazată pe principiile farmacodinamiei nespecifice. Exemplul fenomenelor de antagonism şi sinergism între cafeină şi chinină.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. I, nr. 7, iulie 1950, p. 753.

272. D. Danielopolu, Silvia Simionescu, Maria Paţac, Şerban Fotino şi Rodica Müller, *Asupra fenomenelor de sinergism şi de antagonism în farmacodinamie.* Memoriul I. *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra cafeinei şi chininei.* Studii şi cercetări de fiziologie şi neurologie, an. II, 1951, p. 27.

273. D. Danielopolu, *Asupra fenomenelor de sinergism şi de antagonism în farmacodinamie.* Memoriul II. *Fenomenele de antagonism şi de sinergism între cafeină şi medicamentele digitalice şi între chinină şi medicamentele digitalice. Deducţiuni terapeutice.* Studii şi cercetări de fiziologie şi neurologie, an. II, 1951, p. 77.

274. D. Danielopolu, Maria Paţac şi Şerban Fotino, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra acţiunii yohimbinei şi substanţei 883 F.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţe medicale, t. II, nr. 9, noiembrie 1950, p. 1235.

275. D. Danielopolu, *Legile fundamentale; teoria echilibrului în fiziologie, patologie, farmacodinamie şi terapeutică.* Conferinţă, Iaşi, 1951.

276. — *Interdependenţa de acţiune pe ţesutul nervos, ţesutul endocrin şi ţesutul efector al organelor terminale, a medicamentelor digitalice şi a alcaloidelor solaneelor. Rolul scoarţei cerebrale în terapeutică.* Studii şi cercetări de fiziologie şi neurologie, an. IV, nr. 1 — 2, ianuarie-iunie 1953, p. 23.

277. D. Danielopolu, I. Bruckner, S. Simionescu, Ş. Fotino, M. Corneanu şi M. Paţac, *Cercetări asupra acţiunii histaminei pe organele terminale şi pe centrii nervoşi. Factorul anti-H. Rolul histaminei în organismul întreg în stările patologice.* Studii şi cercetări de fiziologie şi neurologie, an. III, 1952, p. 85.

278. D. Danielopolu, I. Bruckner, S. Simionescu-Carapancea, S. Schiau, M. Corneanu, Ş. Fotino, M. Paţac şi Gr. Moldovanu, *Cercetări asupra mecanismului de echilibrare a funcţiunilor organismului în cursul febrei. Reactivitatea faţă de acetilcolină a sistemului nervos şi a sistemului efector al organelor terminale în hipertermie.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţiunea de ştiinţe medicale, t. VI, nr. 2, aprilie-mai-iunie 1954.

279. D. Danielopolu, I. Bruckner, M. Corneanu, S. Rădescu şi E. Petrescu, *Cercetări asupra participării sistemului nervos şi în special a centrilor superiori în şocul parafilactic. Farmacodinamia nespecifică a şocului parafilactic cortical şi a şocului parafilactic intravenos. Mecanismele de apărare nespecifice şi specifice.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţiunea de ştiinţe medicale, t. V, nr. 4, octombrie-noiembrie-decembrie 1953.

280. D. Danielopolu, Marin Popescu, Şerban Fotino, Mîrza, A. Bufti şi I. Popescu, *Cercetări de fiziologie şi de farmacodinamie nespecifică asupra interoceptorilor tisulari (zona senzitivă tisulară profundă). Şocul parafilactic*

interoceptor. Studii şi cercetări de fiziologie şi neurologie, an. V, nr. 1 — 2, ianuarie-iunie 1954.

281. D. Danielopolu, Maria Corneanu, I. Haulică, S. Rădescu şi E. Petrescu, *Cercetări de fiziologie şi de farmacodinamie nespecifică asupra raportului interreacţional central respirator (RIRCR) şi raportului interreacţional central circulator (RIRCC) studiate prin metoda hipertensiunii adrenalinice. Mecanismul de reglare a funcţiunilor circulatorii şi respiratorii în timpul efortului.* Studii şi cercetări de fiziologie şi neurologie, an. IV, nr. 3 — 4, iulie-decembrie 1953.

282. D. Danielopolu, *Cercetări asupra mecanismelor de apărare al organismului.* Memoriul I. *Concepţie personală asupra mecanismului de apărare ale organismului. Mecanisme de apărare nespecifice şi specifice.* Studii şi cercetări de fiziologie şi neurologie, an. V, nr. 3 — 4, iulie-decembrie 1954 (sub tipar).

283. — *Cercetări asupra mecanismelor de apărare ale organismului.* Memoriul II. *Cercetări asupra mecanismelor de apărare ale organismului în şocul acetilcolinic neparafilactic şi în şocul parafilactic.* Studii şi cercetări de fiziologie şi neurologie, an. V, nr. 3 — 4, iulie-decembrie 1954 (sub tipar).

284. D. Danielopolu şi Maria Paţac, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra alcaloizilor solaneelor. Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra acţiunii scopolaminei şi hiosciaminei, pe organul terminal. Antagonismul între aceşti alcaloizi şi strofantină şi ezerină.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţiunea de ştiinţe medicale, t. VI, nr. 3, iulie-august-septembrie 1954 (sub tipar).

285. D. Danielopolu şi I. Haulică, *Cercetări asupra amfotropismului cu predominenţă a reflexelor respiratorii.* Prezentată la Sesiunea Academiei R.P.R. din decembrie 1953.

TABLA DE MATERII

Pag.